

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

20.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年10月20日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-359172
[ST. 10/C]: [JP2003-359172]

出 願 人
Applicant(s): 帝人ファーマ株式会社
小守 壽文

REC'D 09 DEC 2004

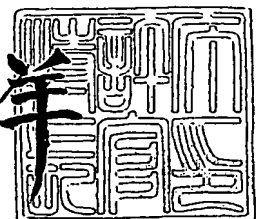
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 P37012
【提出日】 平成15年10月20日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C12N 15/12
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県明石市松の内1丁目1番9号
 【氏名】 小守 壽文
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県芦屋市翠ヶ丘町20番16号 翠ヶ丘パークマンション4
 23号
 【氏名】 金谷 直子
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府吹田市山田東4丁目39番16号
 【氏名】 吉田 カロリーナ
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東
 京研究センター内
 【氏名】 残間 朗
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東
 京研究センター内
 【氏名】 小林 慎治
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東
 京研究センター内
 【氏名】 山名 慶
【特許出願人】
 【識別番号】 503369495
 【氏名又は名称】 帝人ファーマ株式会社
【特許出願人】
 【住所又は居所】 兵庫県明石市松の内1丁目1番9号
 【氏名又は名称】 小守 壽文
【代理人】
 【識別番号】 100099678
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 三原 秀子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 206048
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株または初代培養細胞で発現させ、その際に誘導または抑制される遺伝子を、サブトラクション法またはDNAチップ法でスクリーニングすることを特徴とする病態関連遺伝子の取得方法。

【請求項 2】

Runx2/Cbfa1をRunx2/Cbfa1欠損軟骨細胞株またはRunx2/Cbfa1欠損初代培養細胞で発現させ、その際に誘導または抑制される遺伝子をサブトラクション法またはDNAチップ法でスクリーニングすることを特徴とする軟骨分化制御関連遺伝子の取得方法。

【請求項 3】

Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞。

【請求項 4】

Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株であり、かつ産業技術総合研究所特許生物寄託センターに、FERM P-19467の寄託番号で寄託されているRU-1株、またはFERM P-19468の寄託番号で寄託されているRU-22株。

【請求項 5】

請求項 3 または請求項 4 に記載の初代軟骨細胞もしくは軟骨細胞株にRunx2/Cbfa1を強制発現させ、発現が誘導される配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、または25記載のポリヌクレオチド。

【請求項 6】

配列番号 9 に示される、請求項 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 7】

配列番号 5 に示される、軟骨分化促進作用を有するタンパク質をコードする請求項 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 8】

配列番号 3 に示される、軟骨分化抑制作用を有するタンパク質をコードする請求項 5 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 9】

配列番号 27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、または51に示される、請求項 5 に記載のポリヌクレオチドのヒトホモログ。

【請求項 10】

請求項 5 に記載のポリヌクレオチドのコードするポリペプチドと65%以上の相同性を有し、軟骨分化を促進もしくは抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 11】

請求項 5 から請求項 8 に記載のポリヌクレオチドもしくはその相補鎖とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドであり、軟骨分化を促進もしくは抑制する作用を有するタンパク質をコードするポリヌクレオチド。

【請求項 12】

請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドもしくはその相補鎖を含む組換えDNAベクター。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の組換えDNAベクターを用いて形質転換した形質転換体。

【請求項 14】

配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、または52に示されるポリペプチド。

【請求項 15】

請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節するアンチセンス。

【請求項 16】

請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドからなる遺伝子の発現を調節する RNAi。

【請求項 17】

請求項 14 記載のポリペプチドに対する抗体。

【請求項 18】

次の(1)～(3)の工程を含む、骨・関節疾患の治療薬のスクリーニング方法。

(1)請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる工程。

(2)前記遺伝子の発現レベルを測定する工程。

(3)候補化合物を接触させない対照と比較して、前記遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

【請求項 19】

次の(1)～(3)の工程を含む、骨・関節疾患の治療薬のスクリーニング方法。

(1)請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子の転写調節領域と、この転写調節領域の制御下に発現するレポーター遺伝子とを含むベクターを導入した細胞と候補化合物を接触させる工程。

(2)前記レポーター遺伝子の活性を測定する工程。

(3)候補化合物を接触させない対照と比較して、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

【請求項 20】

次の(1)～(3)の工程を含む、骨・関節疾患の治療薬のスクリーニング方法。

(1)被験動物に候補化合物を投与する工程。

(2)前記被験動物の生体試料における、請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子の発現強度を測定する工程。

(3)候補化合物を投与しない対照と比較して、前記遺伝子の発現レベルを低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

【請求項 21】

次の(1)～(3)の工程を含む、骨・関節疾患の治療薬のスクリーニング方法。

(1)請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチドから成る遺伝子によってコードされるタンパク質と候補化合物を接触させる工程。

(2)前記タンパク質の活性を測定する工程。

(3)候補化合物を接触させない対照と比較して、前記タンパク質の活性を低下もしくは上昇させる化合物を選択する工程。

【請求項 22】

請求項 18 から請求項 21 のスクリーニング方法によって選択される化合物。

【請求項 23】

請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチド、請求項 12 に記載の DNA ベクター、請求項 13 に記載の形質転換体、請求項 14 に記載のポリペプチド、請求項 15 に記載のアンチセンス、請求項 16 記載の RNAi、請求項 17 記載の抗体、請求項 22 記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチド、請求項 12 に記載の DNA ベクター、請求項 13 に記載の形質転換体、請求項 14 に記載のポリペプチド、請求項 15 に記載のアンチセンス、請求項 16 記載の RNAi、請求項 17 記載の抗体、請求項 22 記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを含有することを特徴とする骨・関節疾患の予防/治療剤。

【請求項 25】

請求項 5 から請求項 11 に記載のポリヌクレオチド、請求項 12 に記載の DNA ベクター、請求項 13 に記載の形質転換体、請求項 14 に記載のポリペプチド、請求項 15 に記載のアンチセンス、請求項 16 記載の RNAi、請求項 17 記載の抗体、請求項 22 記載の化合物

物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする変形性関節症の予防／治療剤。

【請求項 26】

請求項5から請求項11に記載のポリヌクレオチド、請求項12に記載のDNAベクター、請求項13に記載の形質転換体、請求項14に記載のポリペプチド、請求項15に記載のアンチセンス、請求項16に記載のRNAi、請求項17に記載の抗体、請求項22に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする疾病の診断薬組成物。

【請求項 27】

請求項5から請求項11に記載のポリヌクレオチド、請求項12に記載のDNAベクター、請求項13に記載の形質転換体、請求項14に記載のポリペプチド、請求項15に記載のアンチセンス、請求項16に記載のRNAi、請求項17に記載の抗体、請求項22に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする骨・関節疾患の診断薬組成物。

【請求項 28】

請求項5から請求項11に記載のポリヌクレオチド、請求項12に記載のDNAベクター、請求項13に記載の形質転換体、請求項14に記載のポリペプチド、請求項15に記載のアンチセンス、請求項16に記載のRNAi、請求項17に記載の抗体、請求項22に記載の化合物のうち、少なくとも1つを含有することを特徴とする変形性関節炎の診断薬組成物。

【請求項 29】

請求項5から請求項11に記載のポリヌクレオチドがコードする遺伝子の発現強度を増強もしくは低下させたトランスジェニック動物。

【請求項 30】

請求項5から請求項11に記載のポリヌクレオチドがコードする遺伝子を、II型コラーゲンプロモーターを用いて発現させたトランスジェニックマウス。

【請求項 31】

請求項12に記載のDNAベクター、請求項13に記載の形質転換体、請求項14に記載のポリペプチド、請求項15に記載のアンチセンス、請求項16に記載のRNAi、請求項17に記載の抗体、請求項22に記載の化合物のうち、少なくとも1つを投与することによる骨・関節疾患のモデル動物作製方法。

【請求項 32】

請求項12に記載のDNAベクター、請求項13に記載の形質転換体、請求項14に記載のポリペプチド、請求項15に記載のアンチセンス、請求項16に記載のRNAi、請求項17に記載の抗体、請求項22に記載の化合物のうち、少なくとも1つを投与することによる変形性関節症のモデル動物作製方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】骨・関節疾患関連遺伝子

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規機能として軟骨分化制御作用をもつタンパク質、そのタンパク質をコードする遺伝子およびこれらの遺伝子の取得方法に関する。さらに、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法、および治療薬に関する。

【背景技術】

【0002】

骨・関節疾患の1つである変形性関節症(OA)は、加齢または力学的ストレスに伴い、軟骨変性および骨棘形成を生じ、2次性の滑膜炎を伴う疾患である。リスクファクターとしては、加齢以外に、性別(女性)、肥満、外傷(靱帯や半月板損傷など)が挙げられているが、病因については、不明な点が多い。変形性関節症は、日本国内で年間約90万人もの新たな発症者がいるとの報告もあり(非特許文献1:南江堂:別冊整形外科42:2-6, (2002))、今後高齢化が進むに従い、より患者数が増加するものと考えられる。変形性関節症の保存的治療としては、内服薬としては非ステロイド性抗炎症剤が一般的に用いられる。また、関節内注入療法としては、高分子のヒアルロン酸が使用されている。しかしながら、作用機序として、軟骨変性を明確に抑制し、軟骨再生を促進するような薬剤はいまだにない。変形性関節症の病因はいまだ解明されていない部分が多いので、そのような薬剤の開発には、まず、変形性関節症の病態進行に深く関与する遺伝子の同定が必要である。

【0003】

従来、ヒト病態関連遺伝子を取得するためには、主病変部位におけるヒト病態組織とヒト正常組織において発現の差のある遺伝子を、サブトラクション法、DNAマイクロアレイ法、Differential Display法、ESTの比較などにより取得する方法が従来行われてきた。例えば、骨関節疾患の一つである変形性関節症においては健常人の軟骨と変形性関節症患者の軟骨それぞれのcDNAライブラリーにおいて5000のexpressed sequenced tags (ESTs)を比較し、その出現頻度を比較することにより、変形性関節症で発現上昇しているESTの同定を試みる実験がなされている(非特許文献2:Osteoarthritis and Cartilage (2001) 9, 641-653)。また、同じく骨関節疾患の一つである慢性関節リウマチ患者の滑膜細胞および軟骨細胞において、PMA、IL-1 β 、TNF α 処理により変動する遺伝子の検出も行われている(非特許文献3:Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997) 94, 2150-2155)。一方、動物病態モデルを用いて、同様に正常組織と病態組織の遺伝子発現を比較することによる病態関連遺伝子の取得も試みられている。例えば、コラーゲン惹起関節炎モデル(CIA)における遺伝子変動についてDNAマイクロアレイ法で解析し、8734個のcDNAのうち330個が2倍以上の誘導を、55個が2倍以上の抑制を示したとの報告がある(非特許文献4:Clin Immunol (2002) 105, 155-168)。しかしながら、病態組織においては、正常組織と比べて、非常に数多くの遺伝子発現が変動していることが考えられ、単に病態組織と正常組織を比較するだけでは、病態進行に重要な役割を果たす遺伝子を絞り込むのは、困難と思われる。

【0004】

病態進行に重要な役割を果たす遺伝子を、より直接的に同定するために、炎症性サイトカインなどのような病態と深く関与する因子により誘導される遺伝子をDNAマイクロアレイ法により、同定する試みがなされている。例えば、炎症性サイトカインの1つであるインターロイキン-1を軟骨細胞株に作用させ、その際に誘導されてくる遺伝子を同定する試みがなされている(非特許文献5:Arthritis Res (2001) 3, 381-388)しかしながら、炎症性サイトカインも同様に非常に多くの作用を持っているので、この方法だけは、炎症や病態に重要な役割を果たす遺伝子を同定するには、十分な方法とはいえない。

【0005】

Runx2/Cbfa1はポリオーマエンハンサー結合蛋白質(PEBP2 α A)とも呼ばれるものであ

り、*runt*領域を有する遺伝子ファミリーに属する転写因子の一つである(非特許文献6:P roc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 6859-6863)。Runx2/Cbfa1は共役転写因子であるC bfb/PEBP2 β とヘテロ2量体を形成し、それによりDNA結合活性が高められることが*in vitro*で示されている(非特許文献7:Virology (1993) 194, 314-331, 非特許文献8: Mol. Cell. Biol. (1993) 13, 3324-3339)。Runx2/Cbfa1のノックアウトマウスは出生直後に呼吸不全で死亡し、骨形成の完全な欠損が起こることが知られ、Runx2/Cbfa1は骨分化において必須の転写因子であることが明らかとなっている(特許文献1:特開平10-309148、非特許文献9:Cell (1997) 89, 755-764)。さらに、Runx2/Cbfa1ノックアウトマウスでは、軟骨細胞の成熟も抑制されており、マウス軟骨細胞株(ATDC5)において、前肥大軟骨細胞から肥大軟骨細胞にかけてアイソフォームの1つであるTypeII Runx2/Cbfa1の発現が観察されることから、軟骨分化、特に増殖軟骨から肥大化軟骨の段階で重要な役割を果たすことが示されている(非特許文献10:J. Biol. Chem. (2000) 275, 8695-8702)。

【0006】

変形性関節症患者の軟骨においては、X型コラーゲン・オステオポンチンのような成長軟骨で見られるような軟骨分化マーカーの発現の亢進することが示されており(非特許文献11:Arthritis Rheum (1992) 35, 806-811、非特許文献12:Matrix Biology (2000) 19, 245-255)、実際に変形性関節症の軟骨において石灰化も観察されている(非特許文献13:金原出版株式会社「骨と軟骨のバイオロジー」(2002年))。A. Robin Pooleは、Arthritis & Rheumatismの論説の中で、変形性関節症の軟骨破壊に伴い、軟骨分化が進み肥大軟骨細胞がみられ、その過程は成長板でみられる内軟骨性骨化と似たプロセスである、と述べている(非特許文献14:Arthritis Rheum (2002) 46, 2549-2552)。このような変形性関節症で見られる永久軟骨の成長軟骨化が、変形性関節症の病態進行と深い関りがあることが示唆されている(非特許文献15:岩本容泰「軟骨組織形成の制御機構」第17回日本骨代謝学会学術賞受賞論文)。

【0007】

一方Runx2/Cbfa1をII型コラーゲンプロモーターを用いて軟骨特異的に発現させると、変形性関節症で見られるような永久軟骨の成長軟骨化が見られ(非特許文献16:J. Cell Biol. (2001) 153, 87-99)、Runx2/Cbfa1が変形性関節症の病態進行に重要な役割を果たすことが示唆された。しかしながら、Runx2/Cbfa1は軟骨分化だけでなく、骨分化に対しても大きな作用があり、また免疫系への作用も示唆されている。したがって、Runx2/Cbfa1そのものの作用を阻害することによる薬剤の開発は、副作用が懸念される。そこで、Runx2/Cbfa1により制御される遺伝子を探索し、より病態特異的な作用をもつ遺伝子の探索が考えられる。Runx2/Cbfa1により制御される遺伝子の1つであるコラゲナーゼ-3(MMP-13)は(非特許文献17:Mol. Cell Biol. (1999) 19, 4431-4442)、知られている3つのコラゲナーゼの中で最も変形性関節症の軟骨破壊に重要な役割を果たすことが判明している(非特許文献18:J. Clin. Invest. (1996) 97, 761-768)。また、コラゲナーゼ-3の軟骨特異的発現トランスジェニックマウスは変形関節症様の病態を示し、肥大軟骨分化マーカーであるX型コラーゲンの発現も観察されることがわかっている(非特許文献19:J. Clin. Invest. (2001) 107, 35-44)。これらの知見は、Runx2/Cbfa1で誘導または抑制される遺伝子の中には、変形性関節症の病態に深く関る遺伝子が存在することを示唆している。しかしながら、これまでにRunx2/Cbfa1の下流遺伝子の網羅的な解析は試みられていない。

【0008】

転写因子に注目し、その転写因子を細胞に強制発現させたときに誘導される遺伝子の解析がなされている。例えば、炎症反応に深く関る転写因子であるNF- κ Bのサブユニットの1つであるp65を強制発現させ、DNAマイクロアレイ解析を行い、誘導または抑制される遺伝子を同定した(非特許文献20:Am J Physiol Cell Physiol (2002) 283, C58-C65)。この方法は機能のよくわかっている転写因子の関連遺伝子を同定するには、効率的な方法であるが、ホスト細胞には、もともと内在性のNF- κ Bがあり、それによりNF- κ Bによる恒常的な遺伝子誘導がある。そのため、NF- κ Bで制御される遺伝子のうち、すべてを感度よ

く検出するのが困難な可能性がある。これを回避するためには、注目する転写因子の遺伝子発現を欠失した宿主細胞に、該転写因子を強制発現し、その際に誘導または抑制される遺伝子を取得するのが最も良い方法と考えられるが、これまでに、このような方法は試みられていない。

【0009】

本発明でRunx2/Cbfa1下流遺伝子の一つであることが明らかとなったWISP-2は、CCN (connective tissue growth factor/cysteine-rich 61/neuroblastoma overexpressed) familyに属するGrowth Factorである(非特許文献21: Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722)。WISP-2はWnt-1によりその発現が増強されることが明らかとなっており、また、ヒト大腸癌において、その発現が2~30倍弱くなっていることが明らかとなっている(非特許文献21: Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722)。また、WISP-2ヒト正常乳上皮細胞に比べ、MCF-7ヒト乳癌細胞株において、発現が上昇しており、癌細胞の増殖に関与していることが示唆されている(非特許文献22: Biochem. Biophys. Res. Commun. (2001) 282, 421-425)。さらにIn situ hybridizationにより、骨芽細胞および軟骨細胞に強く発現しており、骨芽細胞の機能の制御因子であることが示唆されている(非特許文献23: J. Biol. Chem. (1999) 274, 17123-17131)。しかしながら、WISP-2がRunx2/Cbfa1により制御されているという報告はこれまでにない。

【0010】

また、同様に本発明でRunx2/Cbfa1下流遺伝子の一つであることが明らかとなったNopp140は、最初に核局在化シグナル結合タンパク(140kDa)として、同定されたものである(非特許文献24: J. Cell Biol. (1990) 111, 2235-2245)。Nopp140は、当初、核からの輸送のためのシャペロンとして機能していると考えられていた(非特許文献25: Cell (1992) 70, 127-138)。しかし、その後の報告では、alpha-1 acid glycoprotein/enhancer-binding protein (AGP/EBP)と特異的に結合することにより、転写活性化因子として機能していることが明らかとなっている(非特許文献26: Mol. Cell. Biol. (1997) 17, 230-239)。以上のような報告があるが、Nopp140の軟骨分化での役割については、いまだに明らかになっておらず、Runx2/Cbfa1により制御されているという報告もない。

【0011】

【特許文献1】特開平10-309148号公報

【非特許文献1】南江堂:別冊整形外科42:2-6, (2002)

【非特許文献2】Osteoarthritis and Cartilage (2001) 9, 641-653

【非特許文献3】Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997) 94, 2150-2155

【非特許文献4】Clin Immuno (2002) 105, 155-168

【非特許文献5】Arthritis Res (2001) 3, 381-388

【非特許文献6】Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 6859-6863

【非特許文献7】Virology (1993) 194, 314-331

【非特許文献8】Mol. Cell. Biol. (1993) 13, 3324-3339

【非特許文献9】Cell (1997), 89, 755-764

【非特許文献10】J. Biol. Chem. (2000) 275, 8695-8702

【非特許文献11】Arthritis Rheum (1992) 35, 806-811

【非特許文献12】Matrix Biology (2000) 19, 245-255

【非特許文献13】金原出版株式会社「骨と軟骨のバイオロジー」(2002年)

【非特許文献14】Arthritis Rheum (2002) 46, 2549-2552

【非特許文献15】岩本容泰「軟骨組織形成の制御機構」第17回日本骨代謝学会学術賞受賞論文

【非特許文献16】J. Cell Biol. (2001) 153, 87-99

【非特許文献17】Mol. Cell Biol. (1999) 19, 4431-4442

【非特許文献18】J. Clin. Invest. (1996) 97, 761-768

【非特許文献19】J. Clin. Invest. (2001) 107, 35-44

【非特許文献20】Am J Physiol Cell Physiol (2002) 283, C58-C65

- 【非特許文献 2 1】Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95, 14717-14722
【非特許文献 2 2】Biochem. Biophys. Res. Commun. (2001) 282, 421-425
【非特許文献 2 3】J. Biol. Chem. (1999) 274, 17123-17131
【非特許文献 2 4】J. Cell Biol. (1990) 111, 2235-2245
【非特許文献 2 5】Cell (1992) 70, 127-138
【非特許文献 2 6】Mol. Cell. Biol. (1997) 17, 230-239

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明が解決しようとする課題は、骨・関節疾患の一つである変形性関節症と深い関連性のある転写因子Runx2/Cbfa1に着目し、Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞またはRunx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株にRunx2/Cbfa1を導入することにより、誘導される遺伝子を同定し、新規機能として軟骨分化制御作用を持つ遺伝子を見出し、これらの遺伝子を変形性関節症などの骨・関節疾患の診断・制御・治療を目的とする手段として使用することである。さらには、該遺伝子がコードするポリペプチド、該ポリペプチドに対する抗体、該遺伝子のトランスジェニック動物、骨・関節疾患好ましくは変形性関節症のモデル動物を提供することである。また、他の本発明の課題は、上記のものを利用して、該ポリペプチドの作用もしくは発現の調節する化合物のスクリーニングを行うことであり、さらには、スクリーニングにより選別される化合物を提供することであり、また、これらを利用した疾病の診断手段、治療薬を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

この出願は、前記の課題を解決する第1発明として、病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株または初代培養細胞で発現させ、その際誘導または抑制される遺伝子を、サブトラクション法またはDNAチップ法でスクリーニングすることにより、病態関連遺伝子を取得する方法を提供する。好ましくは、Runx2/Cbfa1をRunx2/Cbfa1およびp53欠損軟骨細胞株もしくはRunx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞で発現させ、その際に誘導される遺伝子をサブトラクション法またはDNAチップ法でスクリーニングすることにより、病態関連遺伝子を取得する方法を提供する。言い換えると、この出願は、病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞に導入することにより、従来法よりバックグラウンドの低く検出感度の優れた病態関連遺伝子探索方法を提供する。

【0014】

この出願は、第2発明として、前記第1発明に用いるRunx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞およびRunx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株を提供する。言い換えると、これらの細胞を用いた前記第1発明の遺伝子取得方法は、転写因子Cbfa1が欠失しているため、内在性Cbfa1による恒常的な遺伝子誘導がなく、従来法よりバックグラウンドの低く、検出感度に優れた遺伝子誘導／抑制系を提供する。本発明で用いたRunx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株は、RU-1株およびRU-22株としてブタベスト条約に従って独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに寄託されている（RU-1株；寄託番号FERM P-19467 原寄託日平成15年8月5日、RU-22株；寄託番号 FERM P-19468 原寄託日平成15年8月5日）。

【0015】

この出願は、第3発明として、前記第2発明の細胞または細胞株を用いてCbfa1を強制発現させた際にDNAチップ法による解析において、発現が誘導される遺伝子をコードするポリヌクレオチドを提供する。これらの遺伝子はPCR遺伝子増幅モニター法においてもRunx2/Cbfa1による誘導が再確認されており、さらに野生型マウス胎仔骨格と比してRunx2/Cbfa1欠損マウス胎仔骨格では、発現が抑制されている遺伝子である。

【0016】

好ましくは、II型コラーゲンプロモーターによる軟骨特異的トランスジェニックマウスにおいて、軟骨分化促進を示す配列番号5の遺伝子をコードするポリヌクレオチド、およ

び軟骨分化抑制を示す配列番号3の遺伝子をコードするポリヌクレオチドを提供する。さらに、配列が新規である、配列番号9の遺伝子をコードするポリヌクレオチドを提供する。

【0017】

前記のRunx2/Cbfa1下流遺伝子はマウス由来であるが、データベースをサーチすることにより容易に、相当するヒトホモログを同定することが可能であり、これらのヒトホモログが軟骨分化に対し、類似した作用を持つことは容易に類推できる。また、これらの遺伝子の情報からハイブリダイゼーション法により、類似した遺伝子を取得することは容易に可能であり、得られた遺伝子が軟骨に対して類似した機能を持つことは容易に類推できる。

【0018】

また、この出願は第4の発明として、骨・関節疾患の治療薬のスクリーニング方法を提供する。本発明が提供するスクリーニング方法により、in vitroおよびin vivoで、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現を制御する化合物、およびRunx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質の活性を制御する化合物を取得することができる。

【0019】

前記方法により軟骨分化抑制を示すことの明らかになったRunx2/Cbfa1下流遺伝子は、その遺伝子がコードするポリペプチド、遺伝子をコードするポリヌクレオチドを含むベクター、遺伝子発現やタンパク質の作用を活性化する化合物などを用いることにより、変形性関節症で見られる軟骨分化亢進に対し、抑制効果が期待でき、治療効果が期待できる。一方、軟骨分化促進を示すことの明らかになったRunx2/Cbfa1下流遺伝子は、このタンパク質の作用を阻害する化合物、遺伝子発現を阻害する化合物、抗体、RNAi、アンチセンスなどを取得することによって、変形性関節症の軟骨分化亢進に対し抑制効果が期待でき、治療効果が期待できる。

【0020】

さらに、この出願は、第5の発明として、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のトランスジェニック動物を提供する。好ましくはII型コラーゲンプロモーターにより軟骨特異的に発現したトランスジェニックマウスを提供する。軟骨分化促進作用を有するRunx2/Cbfa1下流遺伝子のトランスジェニックマウスは、変形性関節症に類似した表現型をもつ可能性があり、変形性関節症の有用な病態モデルを提供する。この病態モデルは、医薬品候補化合物のスクリーニング方法を提供し、さらに病態解明の有用なツールとなる。また、本発明は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質そのもの、または抗体などを投与することによる、骨・関節疾患好ましくは変形性関節症のモデル動物の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0021】

病態に関連した転写因子を該転写因子の欠失した細胞株または初代培養細胞で発現させることにより、病態に関連した遺伝子を取得する方法、好ましくはRunx2/Cbfa1をRunx2/Cbfa1欠損軟骨細胞株または初代軟骨培養細胞で発現させることにより骨・関節疾患関連遺伝子、好ましくは変形性関節症関連遺伝子を取得する方法を提供するものである。この方法で取得したRunx2/Cbfa1下流遺伝子およびその遺伝子がコードするポリペプチドは、軟骨分化を制御する機能を持ち、骨・関節疾患好ましくは変形性関節症の医薬品となりうる。さらに、骨・関節疾患好ましくは変形性関節症の医薬品候補化合物のスクリーニング方法を提供し、骨・関節疾患好ましくは変形性関節症のモデル動物を提供するものである。本発明により提供されるものは、骨・関節疾患好ましくは変形性関節症の臨床・基礎の医薬品・医療品の領域において、大きな有用性を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

〔骨・関節疾患の定義〕

本発明において、骨・関節疾患とは、骨格を形成する骨および軟骨の異常を症状の一つとする、全身性もしくは関節に主病変を生じる疾患の総称である。より具体的には、骨分

化および軟骨分化と病変の発症に結びつきが示されていることと定義することもできる。代表的な骨・関節疾患には、変形性関節症、慢性関節リウマチなどを示すことができる。また、若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、Reiter症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、進行性全身性硬化症、Charcot関節（神経障害性関節症）、CPPD結晶沈着症、BCP結晶沈着症、痛風も、関節炎を病変の一つとして伴う場合があり、広義の骨・関節疾患に含まれる。また、骨分化と病変との関連という点から、骨粗鬆症も広義の骨・関節疾患に含まれる。

【0023】

変形性関節症は、関節軟骨の変性、磨耗および軟骨下骨の硬化、増殖性変化を特徴とする疾患であり、2次的な滑膜炎も観察される。変形性関節症は加齢を基盤とした多因子性疾患と考えられており、リスクファクターとしては、加齢以外に性別（女性）、肥満、外傷（靱帯・半月板損傷など）が考えられているが、その病因には不明な点が多い。変形性関節症の関節軟骨においては、正常永久軟骨では見られない肥大軟骨マーカーの発現亢進、石灰化が見られることが知られており、軟骨の肥大化（分化亢進）は変形性関節症の発症に関与していることが示唆されている。したがって、軟骨分化を制御することにより、変形性関節症の症状を改善できると思われる。

【0024】

[Runx2/Cbfa1下流遺伝子の定義]

本発明において、Runx2/Cbfa1により誘導される遺伝子をRunx2/Cbfa1下流遺伝子という。Runx2/Cbfa1下流遺伝子は特に断らない限り、配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, または25により記載された遺伝子および配列番号27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, または51により記載されたヒトホモログ遺伝子およびRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子と同等の機能を有する遺伝子から選択されたいずれか1つまたは複数の任意の遺伝子を示す用語として用いられる（表1）。ここで言うRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子と同等の機能を有する遺伝子とは、具体的には、マウス・ヒト以外の動物種におけるカウンターパート遺伝子を例示することができる。これらの遺伝子がコードするポリペプチドのアミノ酸配列は、配列番号2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, または52に示した。

【0025】

【表 1】

Runx2/Cbfa1 下流遺伝子一覧表

配列 番号	マウス遺伝子名	配列 番号	ヒトホモログ遺伝子名
1	tumor endothelial marker 8 precursor (Tem8)	27	Homo sapiens tumor endothelial marker 8 (TEM8), transcript variant 1
3	WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (Wisp2)	29	Homo sapiens WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (WISP2),
5	nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (Nolc1) (Nopp140)	31	Homo sapiens nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (NOLC1),
7	MYB binding protein (P160) 1a (Mybbp1a)	33	Homo sapiens MYB binding protein (P160) 1a (MYBBP1A),
9	DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (k. EST)	35	Homo sapiens hypothetical protein FLJ20303
11	RIKEN cDNA 2810002E22 gene (HNOEL-iso homolog)	37	Homo sapiens HNOEL-iso protein (HNOEL-iso),
13	BRP39	39	YKL40(gp39) Homo sapiens chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)
15	hemopoietic cell kinase (HCK)	41	hemopoietic cell kinase (HCK)
17	lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)	43	lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)
19	protein tyrosine phosphatase, receptor-type, F interacting protein, binding protein 2 (PPFIBP2)	45	PTPRF interacting protein (PPFIBP2) (liprin beta 2)
21	WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (Wisp1)	47	WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1),
23	placental growth factor (PIGF)	49	placental growth factor, vascular endothelial growth factor-related protein (PGF)
25	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALNT3)	51	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GalNAc-T3) (GALNT3),

【0026】

〔骨・関節疾患関連遺伝子〕

本発明は、骨・関節疾患関連遺伝子をコードするポリヌクレオチドに関する。好ましくは、Runx2/Cbfa1により誘導され、なおかつ、軟骨分化に対して促進または抑制作用を示す遺伝子をコードするポリヌクレオチドに関する。特に好ましくは、前記のことに加え、変形性関節炎に関連する遺伝子をコードするポリヌクレオチドに関する。すなわち、前記の遺伝子はRunx2/Cbfa1の欠損したマウス由来初代軟骨細胞またはRunx2/Cbfa1およびp53

欠損軟骨細胞株にRunx2/Cbfa1を導入した際に誘導または抑制される遺伝子をDNAマイクロアレイを用いてスクリーニングすることにより同定することができる。

【0027】

前記により同定されたRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子をコードするポリヌクレオチドはマウス由来であるが、公共のデータベースを調査することにより、容易にヒトホモログを特定することができる。公共のデータベースを調査することにより特定されたヒトホモログの塩基配列を配列番号27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, または51に示す。また、ヒトホモログは公共のデータベースを相同性検索することにより、特定することもできる。その場合は、少なくとも60%以上の相同性を有する遺伝子の中から、最も相同性の高い遺伝子を選別することにより、特定することができる。さらに、実験的には、前記のRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子をコードするポリヌクレオチド若しくはその相補鎖をプローブとして、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドを得ることにより、ヒトにおいて、マウス由来の遺伝子と相同性が高く、機能的にも同等である遺伝子を特定することができる。このようにして得られたヒトホモログが、軟骨分化に対し、同等の機能を保持することは容易に類推できる。本発明における「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチド」は、例えば、Molecular Cloning第2版 (J. Sambrook et al. (1989))に記載の方法により得ることができる。ここで、「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」とは、例えば、6×SSC、0.5%SDSおよび50%ホルムアミドの溶液中で42℃にて加温した後、0.1×SSC、0.5%SDSの溶液中で68℃にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーションのシグナルが観察されることを表す。

【0028】

Runx2/Cbfa1により発現が誘導され、かつPCR遺伝子増幅モニター法で再現性が確認され、さらに、野生型マウス胎仔骨格に比べてRunx2/Cbfa1欠損マウス骨格において発現の抑制されている遺伝子をコードするポリヌクレオチドのうち、配列番号9記載の新規遺伝子をコードするポリヌクレオチドがある。この遺伝子は、解析に用いたDNAマイクロアレイにおいて、ガラス上にスポットされた配列の元となる配列は、公共のデータベース上に存在するが、遺伝子の一部分の配列のみが示されており、その配列を元にRACE法により全長配列を同定したものである。解析に用いたDNAマイクロアレイには、このような部分配列のみが知られた遺伝子が数多くスポットされており、これらはいずれもRACE法により全長配列を決めることができる。したがって、この方法を用いて、Runx2/Cbfa1により発現が誘導または抑制されているESTが同定でき、さらにRACE法により全長遺伝子を解析することにより、新規遺伝子を同定することができる。このように同定された遺伝子も、他のRunx2/Cbfa1下流遺伝子と同様に、Runx2/Cbfa1により制御され、好ましくは軟骨分化を制御する作用を持ち、さらに好ましくは骨関節疾患例えば変形性関節炎に関連する遺伝子である可能性がある。

【0029】

本発明の遺伝子をコードするポリヌクレオチドの塩基配列は、配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, または51で示されるものである。さらに、本発明のポリヌクレオチドは、配列番号1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, または51で示されるDNA配列もしくは公共のデータベースに記載の塩基配列において1ないし数個のDNAの欠失、置換、付加などの変異あるいは誘発変異を有するDNA配列であってもよい。DNAの欠失、置換、付加あるいは挿入の手段自体は公知であり、エキソヌクレアーゼを用いた欠失変異体の作製法、部位特異的突然変異誘発法などが挙げられる。また、本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子は、遺伝子によっては、異なるスプライシング部位による複数のアイソフォームが存在することがある。これらのアイソフォームは互いに機能的に類似することは容易に類推することができる。本発明におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子に含まれるものである。

【0030】

[一部の塩基配列からの全長の塩基配列のクローニング]

Runx2/Cbfa1下流遺伝子の一部の塩基配列が明らかであれば、当業者はこれらの部分塩基配列情報に基づいて、該遺伝子の全長配列を明らかにすることができる。全長塩基配列は、例えばin silicoクローニングによって取得することができる。すなわち、公共データベースに集積されている膨大なEST情報を対象として、該遺伝子の一部を構成するESTの塩基配列（クエリー配列）を照合する。照合の結果に基づいて、クエリー配列と一定の長さに渡って塩基配列が一致するほかのEST情報を取得する。得られたほかのEST情報を新たなクエリー配列として、更に他のEST情報の取得を繰り返す。この操作の繰り返しによって、部分的な塩基配列を共有する複数のESTのセットを得ることができる。ESTのセットはクラスターと呼ばれる。クラスターを構成するESTの塩基配列を重ね合わせて一つの塩基配列に統合することにより、目的とする遺伝子の塩基配列を明らかにすることができる。

【0031】

更に当業者は、in silicoクローニングによって決定された塩基配列に基づいて、PCR用のプライマーをデザインすることができる。このプライマーを使ったRT-PCRによって、設計どおりの長さを有する遺伝子断片が増幅されることを確認すれば、決定された塩基配列からなる遺伝子が実際に存在することを裏付けることができる。

【0032】

あるいは、ノーザンブロッティングによって、in silicoクローニングの結果を評価することもできる。決定された塩基配列情報に基づいてデザインされたプローブを使ってノーザンブロッティングを行う。その結果、上記塩基配列情報と一致するバンドが検出できれば、決定された塩基配列を有する遺伝子の存在を確認することができる。

【0033】

in silicoクローニングの他、実験的に目的とする遺伝子を単離することもできる。まず、ESTとして登録されている塩基配列情報を与えたcDNAクローンを入手し、そのクローンが有するcDNAの塩基配列の全てを決定する。その結果、cDNAの全長配列を明らかにできる可能性がある。少なくとも、より長い塩基配列を明らかにすることができる。当該クローンが有するcDNAの長さは、ベクターの構造が明らかであれば、あらかじめ実験的に確認することもできる。

【0034】

また、ESTの塩基配列情報を与えたクローンが手元に無くとも、部分塩基配列に基づいて、当該遺伝子の塩基配列が未知の部分を取得する方法は公知である。たとえば、ESTをプローブとして、cDNAライブラリーをスクリーニングすることにより、より長い塩基配列を明らかにできる場合がある。cDNAライブラリーとしては、全長cDNAを多く含むライブラリーを用いれば、容易に全長cDNAクローンを単離することができる。例えば、オリゴキャップ法の原理に基づいて合成されたcDNAライブラリーは、全長cDNAを多く含むとされている。

【0035】

さらに、部分的な塩基配列情報に基づいて、遺伝子の塩基配列が未知の領域を合成するための手法が公知である。たとえばRACE法は、未知塩基配列を含む遺伝子の単離のための代表的な手法である。RACE法においては、cDNAの末端に人為的にオリゴヌクレオチドリンカーが連結される。このオリゴヌクレオチドリンカーの塩基配列は予めわかっている。したがって、ESTとして既に塩基配列が明らかな領域と、オリゴヌクレオチドリンカーの塩基配列情報に基づいて、PCR用のプライマーをデザインすることができる。こうしてデザインされたプライマーを使ったPCRによって、塩基配列が未知の領域が特異的に合成される。

【0036】

RACE法、cDNAライブラリークローニング、公共のデータベースを用いたin silicoクローニングなどにより、全長配列情報が取得できれば、当業者は全長配列情報に基づいて、合成DNAを作成し、さらにその合成DNAを結合することにより、全長配列を含むポリヌクレオチドの取得が可能である。合成DNAを用いた方法では、任意の場所に突然変異を導入することができ、軟骨分化に対する機能を保持したままで、1～数個のアミノ酸の置換、欠

失、付加を伴う改変体を作成することができる。また、このようにして得られたポリヌクレオチドは、他の手法で得られた同じ配列を含むポリヌクレオチドと同等の機能を有し、同様に用いることができる。

【0037】

〔遺伝子の多型について〕

なお、一般に高等動物の遺伝子は、高い頻度で多型を伴う。またスプライシングの過程で相互に異なるアミノ酸配列からなるアイソフォームを生じる分子も多く存在する。多型やアイソフォームによって塩基配列が異なる遺伝子であっても、Runx2/Cbfa1下流遺伝子と同様の活性を持つ遺伝子は、いずれも本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子に含まれる。

【0038】

〔他種におけるホモログについて〕

本発明において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子は、マウス・ヒトホモログに限らず、他動物種におけるカウンターパートも含む。従って、マウス・ヒト以外の種におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子とは、特に断らないときには、その種に固有のRunx2/Cbfa1下流遺伝子のホモログ、あるいはその個体に導入されている外来性のRunx2/Cbfa1下流遺伝子を言う。

【0039】

本発明においてマウスRunx2/Cbfa1下流遺伝子のホモログとは、マウス当該遺伝子をプローブとしてストリンジェントな条件下でハイブリダイズすることができる、マウス以外の種に由来する遺伝子を言う。「ストリンジェントな条件下」とは、例えば、6×SSC、0.5%SDSおよび50%ホルムアミドの溶液中で42℃にて加温した後、0.1×SSC、0.5%SDSの溶液中で68℃にて洗浄する条件でも依然として陽性のハイブリダイゼーションのシグナルが観察されることを表す。ストリンジェンシーを大きく左右するハイブリダイゼーションや洗浄の温度条件は、融解温度(T_m)に応じて調整することができる。T_mはハイブリダイズする塩基対に占める構成塩基の割合、ハイブリダイゼーション溶液組成(塩濃度、ホルムアミドやドデシル硫酸ナトリウム濃度)によって変動する。従って、当業者であればこれらの条件を考慮して同等のストリンジェンシーを与える条件を実験または経験的に設定することができる。

【0040】

マウスRunx2/Cbfa1下流遺伝子のヒトホモログ遺伝子を、公共のデータベースで調べたところ、タンパク質のアミノ酸配列レベルの相同性が65%以上の値を示すヒトホモログを特定することができた。したがって、マウスの配列から、ヒト以外の動物種のホモログを公共のデータベースから探す場合にも、65%以上の相同性を有していれば、機能的に類似したカウンターパートである可能性がある。

【0041】

〔プライマー・プローブ〕

プライマーあるいはプローブには、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の塩基配列からなるポリヌクレオチド、またはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを利用することができる。ここで「相補鎖」とは、A:T(RNAの場合はU)、G:Cの塩基対からなる2本鎖DNAの一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも15個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは90%、さらに好ましくは95%以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。塩基配列の相同性は、BLAST等のアルゴリズムにより、決定することができる。

【0042】

このようなポリヌクレオチドは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子を検出するためのプローブとして、またはRunx2/Cbfa1を増幅するためのプライマーとして利用することができる。プライマーとして用いる場合には、通常、15bp~100bp、好ましくは15bp~35bpの鎖長を有する。また、プローブとして用いる場合には、Runx2/Cbfa1下流遺伝子(またはその相補鎖)の少なくとも一部若しくは全部の配列を有し、少なくとも15bpの鎖長のDNAが用いられる。プライマーとして用いる場合、3'側の領域は相補的である必要があるが、5'側に

は制限酵素認識配列やタグなどを付加することができる。

【0043】

なお、本発明における「ポリヌクレオチド」は、DNAあるいはRNAであることができる。これらポリヌクレオチドは、合成されたものでも天然のものでもよい。また、ハイブリダイゼーションに用いるプローブDNAは、通常、標識したものが用いられる。標識方法としては、例えば次のような方法を示すことができる。

- 1) DNAポリメラーゼIを用いるニックトランスレーションによる標識
- 2) ポリヌクレオチドキナーゼを用いる末端標識
- 3) クレノーフラグメントによるフィルイン末端標識(Berger SL, Kimmel AR. (1987) Guide to Molecular Cloning Techniques, Method in Enzymology, Academic Press; Hames BD, Higgins SJ (1985) Genes Probes: A Practical Approach. IRL Press; Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. (1989) Molecular Cloning: a laboratory Manual, 2nd Edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press)
- 4) RNAポリメラーゼを用いる転写による標識 (Melton DA, Krieg PA, Rebagliati MR, Maniatis T, Zinn K, Green MR. Nucleic Acid Res. (1984)12, 7035-7056)
- 5) 放射性同位体を用いない修飾ヌクレオチドをDNAに取り込ませる方法 (Kricka LJ. (1992) Nonisotopic DNA Probing Techniques. Academic Press)

【0044】

尚、オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドのうち重合度が比較的低いものを意味し、オリゴヌクレオチドは、ポリヌクレオチドに含まれる。

【0045】

[遺伝子探索手法]

本発明は、病態に関連のある転写因子を該転写因子の欠損した細胞へ導入することによる病態関連遺伝子の探索手法に関する。さらに好ましくは、Runx2/Cbfa1をRunx2/Cbfa1の欠損した初代軟骨細胞または軟骨細胞株に導入することによる遺伝子の探索手法に関する。この方法により内在性の遺伝子による恒常的な遺伝子発現がなく、バックグラウンドが非常に低く抑えられた、遺伝子探索手法が提供され、従来検出できなかった、遺伝子を検出できる可能性がある。病態に関連のある転写因子とは、例えばNF- κ Bのような炎症反応に関与するものが挙げられる。病態に関連のある転写因子とは、病態において、誘導されるものでも抑制されるものでもよく、病態進行に従って、誘導されている転写因子でもよい。

【0046】

[細胞・細胞株]

本発明は、前記の遺伝子探索手法に用いたRunx2/Cbfa1欠損マウス由来初代培養軟骨細胞、Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株に関する。Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代培養軟骨細胞は、Runx2/Cbfa1欠損マウスの胎生18.5日目の骨格をトリプシン処理およびコラゲナーゼ処理することにより、得られる初代軟骨細胞である。また、Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株は、Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウスの胎生18.5日目の骨格をトリプシン処理およびコラゲナーゼ処理し、さらにクローニングを3もしくは4回繰り返すことにより、樹立された細胞株である。前記の初代軟骨細胞および軟骨細胞株の樹立の方法は、それ自体公知であり、自体公知の他の方法に従って採取してもよい。

【0047】

[ポリペプチド]

本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子のポリペプチドは、配列番号2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, または52に記載のものを含む。また、公共のデータベースで調べることにより、ポリペプチドの配列を調べることができる。公共のデータベースに記載のないものに関しては、Open Reading Frame検索により、塩基配列から容易に類推できる。さらに、配列番号2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, または52のポリペプチドが公共のデータベースに記

載のポリペプチドであっても、新たにOpen Reading Frameが見つかった場合には、そのポリペプチドであってもよい。また、これらのポリペプチドは、1若しくは数個のアミノ酸の置換、欠失、付加、そのアミノ基もしくはカルボキシル基などの修飾など、機能の著しい変更を伴わない程度に改変が可能である。

【0048】

本発明のポリペプチドは、それ自体で、それら自体の生体内での機能を調節するための医薬組成物に使用できる。また、本発明のポリペプチドは、それらの機能を調節し得る化合物、例えば、阻害剤、拮抗剤、賦活剤などを得るためのスクリーニングや、それらに対する抗体の取得に用いることができる。さらに、本発明のポリペプチドは、試薬としても使用可能である。

【0049】

〔組換えベクター〕

本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子をコードするポリペプチドを適当なベクターDNAに組み込むことにより、組換えベクターを得ることができる。ベクターDNAとしては、天然に存在するものを抽出したもののほか、増殖に必要な部分以外のDNAが一部欠落しているものでもよい。例えば、ColE1から派生するベクター、ラムダファージから派生するベクターがある。前記ベクターDNAに本発明のDNAを組み込む方法は、自体公知の方法を適用し得る。例えば、適当な制限酵素を選択、処理してDNAを特定部位で切断し、次いで同様に処理したベクターとして用いるDNAと混合し、リガーゼによって再結合する方法が用いられる。

【0050】

〔形質転換体〕

本発明からなるポリペプチドおよびその由来物は、無細胞蛋白質発現系、大腸菌、酵母、枯草菌、昆虫細胞、動物細胞などの自体公知の宿主を利用した遺伝子組換え技術によって、本発明からなる新規ポリペプチドおよびその由来物を提供可能である。形質転換は、自体公知の手段を応用することができ、例えば、レプリコンとして、プラスミド、染色体、ウイルス等を利用して宿主の形質転換を行う。より好ましい系としては、遺伝子の安定性を考慮するならば、染色体内へのインテグレート法が挙げられるが、簡便には核外遺伝子を用いた自律複製系を利用する。ベクターは、宿主の種類により選択され、発現目的遺伝子配列とその複製そして制御に関する情報を担持した遺伝子配列とを構成要素とする。構成要素は宿主が原核細胞か真核細胞かによって選択し、プロモーター、リボソーム結合部位、ターミネーター、シグナル配列、エンハンサー等を自体公知の方法によって組み合わせて使用する。

【0051】

形質転換体は、自体公知の各々の宿主の培養条件に最適な条件を選択して培養することにより、本発明のポリペプチドの製造に用いることができる。培養は、発現産生される新規ポリペプチドの生理活性を指標に行ってもよいが、培地中の形質転換体量を指標にして継代培養またはパッチによって行う。

【0052】

〔抗体〕

Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質に対する抗体は、骨・関節疾患の診断・治療に用いることができる。例えば、診断においては、各Runx2/Cbfa1下流遺伝子に結合する抗体を利用したウェスタンブロッティング法、免疫沈降法、ELISA法などを利用することができる。また治療においては、当該遺伝子のコードするタンパク質の活性を制御する抗体により行うことができる。

【0053】

上記で用いる抗体は、当業者に周知の技法を用いて得ることができる。本発明に用いる抗体は、ポリクローナル抗体、あるいはモノクローナル抗体(Milstein Cら, Nature (1983) 305, 537-540)であることができる。例えば、Runx2/Cbfa1下流遺伝子に対するポリクローナル抗体は、抗原を感作した哺乳動物から血清を採取することにより得ることができ

る。また、抗原を感作した哺乳動物から免疫細胞を取り出して骨髓腫細胞などと細胞融合させることによりハイブリドーマを作製し、そのハイブリドーマをクローニングした後、その培養物から抗体を回収しモノクローナル抗体とすることも可能である。

【0054】

Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質の検出には、これらの抗体を適宜標識してやればよい。また、この抗体を標識せずに、該抗体に特異的に結合する物質、例えば、プロテインAやプロテインGを標識して間接的に検出することもできる。具体的な検出方法としては、例えばELISA法を挙げることができる。

【0055】

抗原に用いる蛋白質もしくはその部分ペプチドは、例えばRunx2/Cbfa1下流遺伝子もしくはその一部を発現ベクターに組み込み、これを適当な宿主細胞に導入して、形質転換体を作成し、該形質転換体を培養して組換え蛋白質を発現させ、発現させた組換え蛋白質を培養体または培養上清から精製することにより得ることができる。あるいは、該遺伝子によってコードされるアミノ酸配列、あるいは全長cDNAによってコードされるアミノ酸配列の部分アミノ酸配列からなるオリゴペプチドを化学的に合成し、免疫原として用いることもできる。免疫する動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ウマ、ハムスターなどが用いられる。

【0056】

[アンチセンス]

遺伝子の全長配列情報が明らかであれば、当業者は遺伝子の機能を阻害するアンチセンスオリゴの設計が可能である。また、遺伝子の部分配列のみの情報であっても、アンチセンスオリゴの設計は可能である。たとえば、本発明で軟骨分化に対して促進的に作用することが明らかになったマウスNopp140においては、その開始コドン付近の配列5' - CGG AGC ATG GCG GAT ACC GGC TTG CGC CGC GTG -3' より、アンチセンスオリゴの候補配列である5' -GCG CAA GCC GGT ATC CGC CAT -3' などのアンチセンスオリゴを設計することができる。アンチセンスオリゴは、細胞内での分解を避けるために様々な修飾や結合様式が知られており、当業者であれば、適切なアンチセンスオリゴの構造を選択することができる。その構造としては、天然型 (D-オリゴ)、ホスホロチオエート型 (S-オリゴ)、メチルホスホネート型 (M-オリゴ)、ホスホロアミデート型 (A-オリゴ)、2'-O-メチル型D-オリゴ、モルフォリデート型 (Mo-オリゴ)、ポリアミド核酸、などが例示できる。また、長さは10塩基から70塩基、好ましくは15塩基から30塩基のものをを用いる。このようにして作成されたアンチセンスオリゴは例えばNopp140であれば、その機能を抑制することが期待でき、さらに骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬として利用可能である。

【0057】

[RNAi]

RNA interference (RNAi、RNA干渉) は、21~23残基の二重鎖RNAが同じ配列を含むターゲットのRNAを分解することにより、その発現を強力に抑制する現象を言う。したがって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のmRNAと同一の塩基配列を有する2本鎖構造を含むRNAは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現抑制に利用することができる。RNAi効果を得るためには、少なくとも20以上の連続する塩基配列を有する2本鎖構造のRNAを用いることが望ましい。2本鎖構造は、異なるストランドで構成されていても良いし、1つのRNAのステムループ構造によって与えられる2本鎖であってもよい。

【0058】

例えば、マウスNopp140においては、開始コドン付近の配列から5' -AUG GCG GAU ACC GGC UUG CGC-3' およびその相補鎖である5' -GCG CAA GCC GGU AUC CGC CAU-3' の2つのRNA鎖を合成し、それぞれをアニーリングすることにより、二重鎖RNAを作成することができ、これらはRNAiとして利用可能である。またそれぞれの鎖の3' 側に2塩基のオーバーハングを持たせることにより、遺伝子の発現抑制作用を増強することもできる。RNAiの設計に用いる配列および長さや構造については、当業者であれば、様々な改変を試みて、最も遺伝子発現抑制作用の強いRNAiを至適化することが可能である。またこのようにして得られ

たRNAiは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現を抑制することにより、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬として利用可能である。

【0059】

〔活性の測定方法〕

さらに本発明においては、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルのみならず、生体試料におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質の生物学的な活性を指標にして、診断などを行うことができる。また、生物学的な活性を阻害または活性化をする低分子化合物もしくは抗体をスクリーニングすることにより、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質の活性制御化合物もしくは抗体を取得することができ、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療に用いることができる。以下に各蛋白質の有する活性を測定するための一般的な方法を記載する。

【0060】

(1) 転写因子・転写調節因子

転写因子を32Pなどで標識した転写因子の標的配列を含む2本鎖オリゴDNAと共に室温でインキュベートして結合させる。インキュベート後のサンプルはSDSを含まない未変性ポリアクリルアミドゲルで電気泳動を行い、標識したオリゴDNAの移動度を32Pの放射活性などを指標にして評価する。転写因子にオリゴDNAに対する結合活性があれば、標識したオリゴDNAの移動度が遅くなり、高分子量側にシフトする。また、標的配列の下流にクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (CAT) などのレポーター遺伝子を連結した発現ベクターと転写因子遺伝子をヒトサイトメガロウイルス (CMV) の応答遺伝子プロモーターなどの下流に連結した発現ベクターをHelaやHEK293などの細胞株に共遺伝子導入し、48時間後に細胞破碎液を調製してCATの発現量を調べることにより評価できる (Zhao Fら J. Biol. Chem. 276, 40755-40760 (2001))。

【0061】

(2) キナーゼ

キナーゼをmyelin basic proteinを基質として含む緩衝液 (20mM HEPES, pH7.5, 10mM MgCl₂, 2mM dithiothreitol, and 25uM ATP) に添加し、更に[γ-32P]ATPを添加して37℃で10分保温する。10分後にLaemmli緩衝液で反応を止め、反応液をSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動に供し、泳動後にゲルを乾燥させてリン酸化されたmyelin basic proteinの放射活性をX線フィルムにて検出する (Park SYら, J. Biol. Chem. 275, 19768-19777 (2000))。

【0062】

(3) 分泌性因子

活性を測定する分泌性因子の受容体が存在すると思われる細胞を、分泌性因子で刺激し、細胞に生じる変化を測定する。細胞に生じる変化を測定する方法としては、下記のようなものがある。

【0063】

細胞をカルシウム感受性蛍光色素fura-2を含むHank's balanced salt solutionに懸濁し、分泌性因子による刺激を加える。刺激により引き起こされる細胞内カルシウム濃度の上昇をLS50B (PerkinElmer) などの蛍光検出器で測定する (Zhou Nら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 42826-42833)。

【0064】

分泌性因子で細胞を刺激し、これにより引き起こされる細胞増殖をチミジンの取り込みで評価する。

【0065】

分泌性因子の刺激を伝えると思われる転写因子の活性化をルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子の発現により評価することもできる (Piek Eら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 19945-19953)。

【0066】

(4) 受容体・膜タンパク

受容体もしくは膜タンパクを細胞に強制発現させ、リガンドが存在すると思われる試料（細胞の培養液、血清など）で刺激し、細胞に生じる変化を前記[分泌性因子]記載の方法に準じて測定する。

【0067】

(5) フォスファターゼ制御因子

制御を受けるフォスファターゼの活性を測定することにより、該タンパク質のフォスファターゼの制御活性を見る。フォスファターゼの活性は、下記の方法により活性を測定することができる。フォスファターゼをp-nitrophenyl phosphate (pNPP)を基質として含む緩衝液(25mM MES, pH5.5, 1.6mM dithiothreitol, 10mM pNPP)に添加し、37℃で30分間保温する。30分後に1N NaOHを添加して反応を停止し、pNPPの加水分解の結果生じた405nmの吸光度を測定する(Aoyama Kら, J. Biol. Chem. (2001) 276, 27575-27583)。

【0068】

[診断方法]

本発明の診断方法については、通常、被験者から採取された生体試料を試料とする。生体試料としては、血液試料が望ましい。血液試料とは、全血、あるいは全血から得られた血漿や血清を用いることができる。また本発明における生体試料としては、血液のほか、関節液、バイオプシーにより採取された関節軟骨片、滑膜組織なども用いることができる。これらの生体試料の採取方法は公知である。

【0069】

生体試料が関節軟骨片や滑膜組織などの細胞である場合には、ライセートを調製すれば、前記蛋白質の免疫学的な測定のための試料とすることができる。あるいはこのライセートからmRNAを抽出すれば、前記遺伝子に対応するmRNAの測定のための試料とすることができる。生体試料のライセートやmRNAの抽出には、市販のキットを利用すると便利である。あるいは、血液、関節液のような液状の生体試料においては、必要に応じて緩衝液等で希釈して蛋白質や遺伝子の測定のための試料とすることができる。

【0070】

上記の生体試料からライセートを調製すれば、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質の免疫学的な測定のための試料とすることができる。あるいは、このライセートからmRNAを抽出すれば、Runx2/Cbfa1下流遺伝子に対応するmRNAの測定のための試料とすることができる。生体試料のライセートまたはmRNAの抽出には、市販のキットを利用すると便利である。またRunx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質が血中や関節液に分泌されていれば、被検者の血液や血清などの体液試料に含まれる目的とする蛋白質の量を測定することによって、それをコードする遺伝子の発現レベルの比較が可能である。上記試料は、必要に応じて緩衝液等で希釈して本発明の方法に使用することができる。

【0071】

mRNAを測定する場合には、本発明におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルの測定値は、公知の方法によって補正することができる。補正により、細胞における遺伝子の発現レベルの変化を比較することができる。測定値の補正は、上記生体試料における各細胞において、発現レベルが大きく変動しない遺伝子（例えば、ハウスキーピング遺伝子）の発現レベルの測定値に基づいて、本発明においてRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルの測定値を補正することによって行われる。発現レベルが大きく変動しない遺伝子の例としては、 β -アクチン、GAPDHなどを挙げることができる。

【0072】

更に本発明は、本発明の診断方法のための試薬を提供する。すなわち本発明は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の塩基配列を含むポリヌクレオチド、またはその相補鎖に相補的な塩基配列を有する少なくとも15塩基の長さを有するオリゴヌクレオチドからなる、骨・関節疾患の診断用試薬に関する。あるいは、本発明は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質のアミノ酸配列を含むペプチドを認識する抗体からなる、骨・関節疾患の診断用試薬に関する。

【0073】

本発明の試薬を構成するオリゴヌクレオチドや抗体は、アッセイフォーマットに応じて適当な標識を結合することができる。あるいは本発明の試薬を構成するオリゴヌクレオチドや抗体は、アッセイフォーマットに応じて適当な支持体に固定化しておくこともできる。また本発明の試薬は、前記オリゴヌクレオチドまたは前記抗体の他に、検査や保存に必要な付加的な要素と組み合わせて診断用キットとすることもできる。キットを構成することができる付加的な要素(1)～(6)を以下に示す。これらの要素は必要に応じて予め混合しておくこともできる。また必要に応じて、保存剤や防腐剤を各要素に加えることができる。

- (1) 試薬や生体試料を希釈するための緩衝液
- (2) 陽性対照
- (3) 陰性対照
- (4) 標識を測定するための基質
- (5) 反応容器
- (6) アッセイプロトコルを記載した指示書

【0074】

本発明における骨・関節疾患の診断とは、例えば以下のような診断が含まれる。骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症が疑われる症状を示しながら、一般的な検査では、変形性関節症と判定できない患者であっても、本発明に基づく検査を行えば変形性関節症疾患の患者であるか否かを容易に判定することができる。より具体的には、変形性関節症疾患が疑われる症状を示す患者において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現の上昇もしくは低下は、その症状の原因が変形性関節症である可能性が高いことを示している。

【0075】

あるいは、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症が改善に向かっているのかどうかを判断するための検査が可能となる。つまり、変形性関節症疾患に対する治療効果の判定に有用である。より具体的には、変形性関節症疾患が疑われる症状を示す患者において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現の上昇もしくは低下は、変形性関節症疾患がさらに進行もしくは改善している可能性が高いことを示している。

【0076】

さらに、発現レベルの違いに基づいて、変形性関節症の重症度を判定することもできる。すなわち、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現の上昇の程度は、変形性関節症の重症度もしくは軽症度に相関する可能性がある。

【0077】

【トランスジェニック動物、骨・関節疾患モデル動物】

本発明は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子もしくはRunx2/Cbfa1下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子の、全身性、好ましくは軟骨特異的に発現強度を上昇させたトランスジェニック非ヒト動物からなる骨・関節疾患モデル動物、好ましくは変形性関節症モデル動物に関する。本発明により、Runx2/Cbfa1下流遺伝子は軟骨分化に対して促進作用または抑制作用を示すことが明らかになった。したがって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化に対して促進作用を示す遺伝子の発現レベルを人為的に増強した動物は、変形性関節症の関節軟骨で見られる軟骨分化促進が観察され、変形性関節症のモデル動物として利用できる可能性がある。

【0078】

また、本発明は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子もしくはRunx2/Cbfa1下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子の、全身性、好ましくは軟骨特異的に発現強度を低下させたトランスジェニック非ヒト動物からなる骨・関節疾患モデル動物、好ましくは変形性関節症または慢性関節リウマチのモデル動物に関する。Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化に対して抑制作用を示す遺伝子の発現レベルを人為的に低下した動物は、変形性関節症の関節軟骨で見られる軟骨分化促進が観察され、変形性関節症のモデル動物として利用できる可能性がある。

【0079】

本発明において機能的に同等な遺伝子とは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子によってコードされるタンパク質において明らかにされている活性と同様の活性を備えたタンパク質をコードする遺伝子である。機能的に同等な遺伝子の代表的なものとしては、被験動物が本来備えている、その動物種におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子のカウンターパートを挙げることができる。

【0080】

さらに本発明は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のコードするタンパク質そのもの、もしくは該タンパク質に対する抗体の投与による骨・関節疾患好ましくは変形性関節症のモデル動物の製造方法に関する。

【0081】

まず、Runx2/Cbfa1下流遺伝子は、その発現レベルの上昇および低下により、軟骨分化促進を誘導することができ、さらに好ましくは変形性関節症の病態を誘導することができる。遺伝子発現レベルと軟骨分化に対する作用の関係は、該遺伝子のコードするタンパク質が軟骨分化に対して促進作用を示すか、抑制作用を示すかにより判断できる。より具体的には、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子の発現レベルの上昇は、軟骨分化を促進し、変形性関節症の病態を誘導する可能性がある。また、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子の発現レベルの低下は、軟骨分化を促進し、変形性関節症の病態を誘導する可能性がある。

【0082】

前記の遺伝子発現レベルの上昇は、トランスジェニック動物だけでなく、該遺伝子がコードするタンパク質そのものの投与によっても行うことができ、変形性関節症の病態を誘導し、モデル動物として利用できる可能性がある。該遺伝子がコードするタンパク質は、同等の機能を持つのであれば、全長のタンパク質であっても、活性部位を含む部分配列のタンパク質であってもよい。

【0083】

また、前記の遺伝子発現レベルの低下は、トランスジェニック動物だけでなく、該遺伝子がコードするタンパク質の活性を抑制するもの、若しくは該遺伝子の発現レベルを低下させるものの投与によっても行うことができ、変形性関節症の病態を誘導し、モデル動物として利用できる可能性がある。該遺伝子がコードするタンパク質の活性を抑制するものは、具体的には、抗体や化合物などの活性阻害物質であり、また、受容体であれば、リガンドと結合する領域のみで細胞内にシグナルを伝えることのできないデコイ部分ポリペプチド（細胞外ドメイン可溶性受容体）なども利用できる。また、該遺伝子の発現レベルを低下させるものには、アンチセンス核酸、リボザイムあるいはRNAiを利用することができる。また、転写因子であれば、その転写因子の認識するプロモーターの特異的DNA配列を基に、デコイ型の核酸を設計することができる。このように設計されたデコイは転写因子の活性化抑制作用をもつことが考えられ、変形性関節症病態モデルの作製、若しくは変形性関節症の医薬品として利用可能である。

【0084】

本発明の変形性関節症モデル動物は、変形性関節症の生体内の変化を明らかにするために有用である。更に、変形性関節症モデル動物を使用することにより、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のさらなる機能を解明すること、および該遺伝子を標的とする薬剤を評価することには大きな意義がある。

【0085】

また、本発明による変形性関節症モデル動物は、変形性関節症のメカニズムの解明、さらにはスクリーニングされた化合物の安全性の試験に有用である。例えば本発明による変形性関節症モデル動物が軟骨変性作用を示し、何らかの変形性関節症関連マーカーや軟骨分化マーカーの測定値の変化を示せば、それを回復させる作用を持った化合物をスクリーニングするシステムが構築できる。

【0086】

本発明において、発現レベルの上昇とは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子が外来遺伝子として

導入され強制発現している状態、あるいは被験動物が本来備えているRunx2/Cbfa1下流遺伝子の転写とタンパク質への翻訳が増強されている状態、並びに翻訳産物であるタンパク質の分解が抑制された状態のいずれかを意味する。

【0087】

本発明において、発現レベルの低下とは、被験動物が備えるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の転写と蛋白質への翻訳が阻害されている状態、あるいは翻訳産物である蛋白質の分解が促進された状態のいずれかを意味する。遺伝子の発現レベルは例えばDNAチップにおけるシグナル強度の差や、PCR遺伝子増幅モニター法により確認することができる。また、翻訳産物である蛋白質の活性は、正常な状態と比較することにより確認することができる。

【0088】

代表的なトランスジェニック動物は、指標遺伝子を導入し強制発現させた動物、またはRunx2/Cbfa1下流遺伝子をノックアウトした動物、他の遺伝子と置換（ノックイン）した動物等を示すことができる。また、Runx2/Cbfa1下流遺伝子に対するアンチセンス核酸、リボザイムやRNAi効果をもたらすポリヌクレオチドをコードするDNA、あるいはデコイ核酸として機能するDNAなどを導入したトランスジェニック動物も、本発明におけるトランスジェニック動物として用いることができる。その他、たとえばRunx2/Cbfa1下流遺伝子のコード領域に変異を導入し、その活性を増強あるいは抑制したり、あるいは分解されにくいあるいは分解されやすいアミノ酸配列に改変した動物などを示すことができる。アミノ酸配列の変異として、置換、欠失、挿入、あるいは付加を示すことができる。その他、遺伝子の転写調整領域を変異させることにより、本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現そのものを調節することもできる。

【0089】

特定の遺伝子を対象として、トランスジェニック動物を得る方法は公知である。すなわち、遺伝子と卵を混合してリン酸カルシウムで処理する方法や、位相差顕微鏡下で前核期卵の核に、微小ピペットで遺伝子を直接導入する方法（マイクロインジェクション法、米国特許第4873191号）、胚性間細胞（ES細胞）を使用する方法などによってトランスジェニック動物を得ることができる。その他、レトロウイルスベクターに遺伝子を挿入し、卵に感染させる方法、また、精子を介して遺伝子を卵に導入する精子ベクター法等も開発されている。精子ベクター法とは、精子に外来遺伝子を付着またはエレクトロポレーション等の方法で精子細胞内に取り込ませた後に、卵子に受精させることにより、外来遺伝子を導入する遺伝子組換え法である（Lavitrano et al., Cell (1989) 57, 717-723）。

【0090】

発現ベクターに使用するプロモーターとして、適当な薬剤等の物質により転写が調節されるプロモーターを用いれば、該物質の投与によってトランスジェニック動物における外来性のRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルを調整することができる。

【0091】

本発明の変形性関節炎のモデル動物として用いるトランスジェニック動物は、ヒト以外のあらゆる脊椎動物を利用して作成することができる。具体的には、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、ヤギ、ヒツジ、サル、イヌ、ネコ、あるいはウシ等の脊椎動物において様々な遺伝子の導入や発現レベルを改変されたトランスジェニック動物が作り出されている。

【0092】

[骨・関節疾患治療候補化合物のスクリーニング方法 (in vivo)]

本発明は、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症治療候補化合物のスクリーニング方法に関する。本発明において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子には、軟骨分化促進作用・軟骨分化抑制作用を示すものがあることが示された。変形性関節症においては、その病態において永久関節軟骨の軟骨分化亢進が示されている。したがって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち、軟骨分化促進作用を示す遺伝子については、その発現レベルを低下させる化合物をスクリーニングすることにより、変形性関節症の治療薬を得ることができる。また、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子については、その発現レベル

を上昇させる化合物をスクリーニングすることにより、変形性関節症の治療薬を得ることができる。

【0093】

本発明において遺伝子の発現レベルを上昇もしくは低下させる化合物とは、遺伝子の転写、翻訳、および蛋白質の活性発現のいずれかのステップに対し、促進的もしくは抑制的に作用する化合物である。また本発明において遺伝子の発現レベルを低下させる化合物とは、これらのステップのいずれかに対して阻害的な作用を持つ化合物である。

【0094】

本発明の骨・関節疾患好ましくは変形性関節症治療候補化合物のスクリーニング方法は、*in vivo*で行うことも*in vitro*で行うこともできる。このスクリーニングは、例えば以下のような工程にしたがって実施することができる。

- (1) 被験動物に、候補化合物を投与する工程
- (2) 前記被験動物の生体試料におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現強度を測定する工程
- (3) 候補化合物を投与しない対照と比較して、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では該遺伝子発現レベルを低下させる化合物を、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では該遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

【0095】

本発明のスクリーニング方法において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子もしくはRunx2/Cbfa1下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子を利用することができる。本発明において機能的に同等な遺伝子とは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子によってコードされる蛋白質において明らかにされている活性と同様の活性を備えた蛋白質をコードする遺伝子である。機能的に同等な遺伝子の代表的なものとしては、被験物質が本来備えている、その動物種におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子のカウンターパートを挙げることができる。

【0096】

本発明のスクリーニングにおける被験動物としては、本発明のトランスジェニック動物による骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物やRunx2/Cbfa1下流遺伝子がコードするポリペプチドもしくはそのポリペプチドに対する抗体を投与することにより作製される骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物を利用することができる。それ以外にも公知の変形性関節症モデルを利用することが可能である。公知の変形性関節症モデルとしては、自然発症変形性関節症発症モデル（STR/ORTマウスなど）や、前十字靭帯切除モデル（マウス、ラット、ウサギ、イヌなど）などを例示することができる。

【0097】

当業者は、本発明の開示に基づいて、マウス以外の種におけるホモログを特定することができる。例えばホモロジーサーチによって、ヒトホモログの塩基配列、あるいはアミノ酸配列と相同性の高い他種の遺伝子（あるいは蛋白質）を見出すことができる。あるいは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子とのハイブリダイゼーションによって、他種におけるホモログを単離することもできる。なお、ヒト遺伝子を導入されたモデル動物を用いるスクリーニング方法では、当該動物のホモログのみならずヒト遺伝子がRunx2/Cbfa1下流遺伝子として測定される場合もある。

【0098】

このようにして被験動物に薬剤候補化合物を投与し、被験動物由来の生体試料におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現に対する化合物の作用をモニターすることにより、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルに与える薬剤候補化合物の影響を評価することができる。被験物質の由来の生体試料におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルの変動は、前記本発明の診断方法と同様の手法によってモニターすることができる。更にこの評価の結果に基づいて、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子については、その発現レベルを低下させる薬剤候補化合物を、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子については、その発現レベルを上昇させる薬剤候補化合物を選択す

ば、薬剤候補化合物をスクリーニングすることができる。

【0099】

このようなスクリーニングにより、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現に様々な形で関与する薬剤を選択することができる。具体的には、たとえば次のような作用を持つ薬剤候補化合物を見出すことができる。

Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子

- (1) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の抑制
- (2) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の転写活性の抑制
- (3) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の転写産物の安定化阻害もしくは分解の促進など。

Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制を示す遺伝子

- (1) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現をもたらすシグナル伝達経路の活性化
- (2) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の転写活性の促進
- (3) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の転写産物の安定化もしくは分解の阻害など。

【0100】

[骨・関節疾患治療候補化合物のスクリーニング法 (in vitro)]

また、in vitroのスクリーニングにおいては、例えば、Runx2/Cbfa1下流遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させ、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子の場合には、発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子の場合には、発現レベルを上昇させる化合物を選択する方法が挙げられる。このスクリーニングは、例えば以下のような工程に従って実施することができる。

- (1) Runx2/Cbfa1下流遺伝子を発現する細胞に候補化合物を接触させる工程
- (2) 前記Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルを測定する工程
- (3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、該遺伝子発現レベルを低下させる化合物を、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、該遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

【0101】

本発明において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子を発現する細胞は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子を適当な発現ベクターに挿入し、該ベクターを適当な宿主細胞に導入することにより得ることができる。利用できるベクター、および宿主細胞は、本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子を発現し得るものであればよい。宿主-ベクター系における宿主細胞としては、大腸菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞等が例示でき、それぞれ利用できるベクターを適宜選択することができる。

【0102】

ベクターの宿主への導入方法としては、生物学的方法、物理的方法、化学的方法などを示すことができる。生物学的方法としては、例えば、ウイルスベクターを使用する方法、特異的受容体を利用する方法、細胞融合法 (HVJ (センダイウイルス))、ポリエチレングリコール (PEG)、電気的細胞融合法、微小核融合法 (染色体移入) が挙げられる。また、物理学的方法としては、マイクロインジェクション法、エレクトロポレーション法、ジーンパーティクルガン (gene gun) を用いる方法が挙げられる。化学的方法としては、リン酸カルシウム沈殿法、リポソーム法、DEAEデキストラン法、プロトプラスト法、赤血球ゴースト法、赤血球膜ゴースト法、マイクロカプセル法が挙げられる。

【0103】

本発明のスクリーニング方法においては、Runx2/Cbfa1下流遺伝子を発現する細胞として、マウス軟骨細胞株 (ATDC5) などを用いることができる。また、Runx2/Cbfa1下流遺伝子を発現する宿主細胞としては、本発明で樹立したCbfa1^{-/-}, p53^{-/-}マウス由来軟骨細胞株を用いることができる。また、ラット、ウサギ、ニワトリおよびマウスの初代軟骨培養細胞を用いることも可能である。なお、関節軟骨および成長板軟骨からの軟骨初代培養細胞は、公知の方法により採取することができる。

【0104】

なお、本発明のスクリーニング方法において、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現レベルは、該遺伝子がコードする蛋白質の発現レベルのみならず、対応するmRNAを検出することにより比較することもできる。mRNAによって発現レベルを比較するためには、蛋白質試料の調製工程に代えて、先に述べたようなmRNA試料の調製工程を実施する。mRNAや蛋白質の検出は、先に述べたような公知の方法によって実施することができる。

【0105】

さらに、本発明の開示に基づいて本発明のRunx2/Cbfa1下流遺伝子の転写調節領域を取得し、レポーターアッセイ系を構築することができる。レポーターアッセイ系とは、転写調節領域の下流に配置したレポーター遺伝子の発現量を指標として、該転写調節領域に作用する転写調節因子をスクリーニングするアッセイ系をいう。

【0106】

すなわち本発明は、次の(1)～(3)の工程を含む、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法であって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子、もしくはRunx2/Cbfa1下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子である方法に関する。

(1) Runx2/Cbfa1下流遺伝子の転写調節領域と、この転写調節領域の制御下に発現するレポーター遺伝子を含むベクターを導入した細胞と候補化合物を接触させる工程、

(2) 前記レポーター遺伝子の活性を測定する工程、

(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択する工程。

【0107】

転写調節領域としては、プロモーター、エンハンサー、さらには、通常プロモーター領域に見られるCAATボックス、TATAボックスなどを例示することができる。

【0108】

またレポーター遺伝子としては、CAT (chloramphenicol acetyltransferase) 遺伝子、ルシフェラーゼ (luciferase) 遺伝子、成長ホルモン遺伝子などを利用することができる。

【0109】

あるいは本発明における各Runx2/Cbfa1下流遺伝子の転写調節領域を、次のようにして取得することもできる。すなわち、まず本発明で開示したcDNAの塩基配列に基づいて、BACライブラリー、YACライブラリー等のヒトゲノムDNAライブラリーから、PCRまたはハイブリダイゼーションを用いる方法によりスクリーニングを行い、該cDNAの配列を含むゲノムDNAクローンを得る。得られたゲノムDNAの配列を基に、本発明で開示したcDNAの転写調節領域を推定し、該転写調節領域を取得する。得られた転写調節領域を、レポーター遺伝子の下流に位置するようにクローニングしてレポーターコンストラクトを構築する。得られたレポーターコンストラクトを培養細胞株に導入してスクリーニング用の形質転換体とする。この形質転換体に候補化合物を接触させ、候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子の発現レベルを低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記レポーター遺伝子発現レベルを上昇させる化合物を選択することにより、本発明のスクリーニングを行うことができる。

【0110】

in vitroでの本発明によるスクリーニング方法として、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の活性に基づくスクリーニング方法を利用することもできる。すなわち本発明は、次の工程を含む、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法であって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子もしくはRunx2/Cbfa1下流遺伝子と機能的に同等な遺伝子である方法に関する。

(1) Runx2/Cbfa1下流遺伝子によってコードされる蛋白質と候補化合物を接触させる工程

(2) 前記蛋白質の活性を測定する工程

(3) 候補化合物を接触させない対照と比較して、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、前記活性を低下させる化合物を、軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、前記活性を上昇させる化合物を選択する工程。

【0111】

本発明におけるRunx2/Cbfa1下流遺伝子がコードする蛋白質が有する活性を指標として、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進作用を示す遺伝子では、その活性を阻害する活性を有する化合物をスクリーニングすることができる。このようにして得ることができる化合物は、該遺伝子の働きを抑制する。その結果、変形性関節症で見られる軟骨分化促進を阻害することにより、変形性関節症の病態を制御することができる。Runx2/Cbfa1下流遺伝子がコードするタンパクの活性の測定は、前記の一般的な方法を用いて、測定することができる。また、当業者であれば、用いる試薬の組成や緩衝液の組成、基質などに変更を加えることにより、測定方法を最適化することができる。

【0112】

また、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制作用を示す遺伝子では、その活性を促進する活性を有する化合物のスクリーニングをすることができる。このようにして得ることができる化合物は、該遺伝子の働きを促進する。その結果、変形性関節症で見られる軟骨分化促進を抑制することができ、変形性関節症の病態を制御することができる。

【0113】

これらのスクリーニングに用いる被験候補物質としては、ステロイド誘導体等既存の化学的方法により合成された化合物標品、コンビナトリアルケミストリーにより合成された化合物標品のほか、動・植物組織の抽出物もしくは微生物培養物等の複数の化合物を含む混合物、またそれらから精製された標品などが挙げられる。

【0114】

本発明による各種のスクリーニング方法に必要な、ポリヌクレオチド、抗体、細胞株、あるいはモデル動物は、予め組み合わせてキットとすることができる。これらのキットには、標識の検出に用いられる基質化合物、細胞の培養のための培地や容器、陽性や陰性の標準試料、更にはキットの使用方法を記載した指示書などをパッケージしておくこともできる。

【0115】

本発明のスクリーニング方法によって選択される化合物は、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症に治療薬として有用である。あるいは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子の発現を抑制することができるアンチセンス核酸、リボザイム、またはRNAi効果によって当該遺伝子の発現を抑制することによって、変形性関節症治療薬として有用である。

【0116】

さらに、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化促進を示す遺伝子によってコードされる蛋白質のアミノ酸配列を含むペプチドを認識する抗体も、変形性関節症の治療薬として有用である。加えて、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のうち軟骨分化抑制を示す遺伝子によってコードされる蛋白質そのものも、変形性関節症の治療薬として有用である。

【0117】

〔医薬品〕

本発明の骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬は、スクリーニング方法によって選択された化合物を有効成分として含み、生理学的に許容される担体、賦活剤、あるいは希釈剤等と混合することによって製造することができる。本発明の変形性関節症の治療薬は、変形性関節症の症状の改善を目的として、経口あるいは非経口的に投与することができる。

【0118】

経口剤としては、顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、溶剤、乳剤、あるいは懸濁剤等の剤型を選択することができる。注射剤には、皮下注射剤、筋肉注射剤、関節腔注射剤、あ

るいは腹腔内注射剤等を示すことができる。

【0119】

また、投与すべき治療薬の有効成分が蛋白質からなる場合には、それをコードする遺伝子を遺伝子治療の手法を用いて生体に導入することにより、治療効果を達成することができる。治療効果をもたらす蛋白質をコードする遺伝子を生体に導入し、発現させることによって、疾患を治療する手法は公知である。

【0120】

あるいは、アンチセンス核酸、リボザイム、またはRNAi効果によって当該遺伝子の発現を抑制するポリヌクレオチドは、適当なプロモーター配列の下流に組み込み、アンチセンスRNA、リボザイム、あるいはRNAi効果をもたらすRNAの発現ベクターとして投与することができる。この発現ベクターを変形性関節症患者の関節軟骨もしくは滑膜細胞などに導入すれば、これらの遺伝子のアンチセンス核酸、リボザイム、またはRNAi効果によって当該遺伝子の発現を抑制するポリヌクレオチドを発現し、当該遺伝子の発現レベルの低下によって変形性関節症に対し、治療効果を達成することができる。

【0121】

アンチセンスRNAとは、遺伝子のセンス配列に相補的な塩基配列を有するRNAである。アンチセンスRNAによって遺伝子発現を抑制するには、通常15塩基以上たとえば20塩基以上、あるいは30塩基以上の連続した塩基配列を有するRNAが用いられる。たとえば開始コドンを含む領域にハイブリダイズすることができるアンチセンス核酸は、当該遺伝子の発現抑制効果が大きいとされている。

【0122】

リボザイムは、塩基配列特異的にRNAを切断する触媒作用を備えたRNAである。ハンマーヘッド型やヘアピン型のリボザイムが知られている。いずれのリボザイムも、切断すべき領域に相補的な塩基配列部分と触媒活性の発現に必要な構造を保持するための塩基配列部分とで構成されている。切断すべき領域に相補的な塩基配列は任意とすることができる。したがって、この領域の塩基配列を標的遺伝子に相補的な塩基配列とすることによって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現を制御するためのリボザイムをデザインすることができる。

。

【0123】

次にRNAi (RNA interference) 効果は、mRNAと同じ塩基配列を含む2本鎖構造のRNAが、当該RNAの発現を強力に抑制する現象を言う。したがって、Runx2/Cbfa1下流遺伝子のmRNAと同一の塩基配列を有する2本鎖構造を含むRNAは、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の発現抑制に利用することができる。RNAi効果を得るためには、少なくとも20以上の連続する塩基配列を有する2本鎖構造のRNAを用いることが望ましい。2本鎖構造は、異なるストランドで構成されていても良いし、1つのRNAのステムループ構造によって与えられる2本鎖であってもよい。

【0124】

アンチセンス核酸、リボザイム、並びにRNAi効果を得るためのポリヌクレオチドにおいて、相補的、あるいは同一の塩基配列とは、完全に相補的、あるいは同一の塩基配列に限定されない。これらのRNAの発現抑制作用は、高度に相補性あるいは同一性を維持して入れば、維持される。ある塩基配列または、ある塩基配列と相補的な塩基配列に対して、通常70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは90%以上、さらに好ましくは95%以上、たとえば98%以上の同一性を有する場合、高度な同一性あるいは相補性を有すると言うことができる。

【0125】

投与量は、患者の年齢、性別、体重および症状、治療効果、投与方法、処理時間、あるいは該医薬組成物に含有される活性成分の種類などにより異なるが、通常成人一人あたり、1回につき0.1mgから500mgの範囲で、好ましくは0.5mgから20mgの範囲で投与することができる。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

【実施例】

【0126】

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

【0127】

なお、下記実施例において、各操作は特に明示がない限り、「Molecular Cloning」(Sambrook J, Fritsch EF および Maniatis T 著、Cold Spring Harbor Laboratory Press より 1989 年に発刊) に記載の方法により行うか、または、市販の試薬やキットを用いる場合には市販品の指示書に従って使用した。

【0128】

【実施例 1】 Runx2/Cbfa1 および p53 欠損マウス胎仔骨格からの軟骨細胞株の樹立

(1) Runx2/Cbfa1 および p53 欠損マウスの作製

Runx2/Cbfa1 ノックアウトマウスは、小守らにより作製されたものを用いた (Cell (1997), 89, 755-764、特開平 10-309148)。p53 欠損マウスは Gondo Y らにより作製されたものを用いた (Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 202, 830-837)。Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損マウス (Runx2/Cbfa1^{+/-}) と p53 欠損マウス (p53^{-/-}) を交配し、Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1^{+/-}, p53^{-/-}) を得た。その後、Runx2/Cbfa1 ヘテロ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1^{+/-}, p53^{-/-}) 同士を交配し、Runx2/Cbfa1 ホモ欠損-p53 ホモ欠損マウス (Runx2/Cbfa1^{-/-}, p53^{-/-}) を得た。

【0129】

(2) Runx2/Cbfa1^{-/-}, p53^{-/-} マウス由来軟骨細胞株の作製

胎生期 18.5 日目の Runx2/Cbfa1 ホモ欠損-p53 ホモ欠損マウスより骨格を採取し、0.1% EDTA/0.1% Trypsin solution (pH 7.4) で 37℃、60 分処理した。その後、1.5mg/ml コラゲナーゼ/Minimum Essential Medium, alpha modified (α MEM) で 3 時間 30 分処理し、細胞懸濁液を得た。得られた細胞は 10cm dish あたり 50~200 個の細胞を、10% ウシ胎仔血清/Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) 中で培養することにより、コロニーを形成させ、得られたコロニーをステンレスリング中で Trypsin/EDTA 処理することによりピックアップした。さらに得られたコロニーは限界希釈法により 2~4 回再クロニングを行い、最終的に 2 種類の Runx2/Cbfa1^{-/-}, p53^{-/-} マウス由来軟骨細胞株 (RU-1、RU-22) を得た。得られた細胞株の形態を図 1 に示す。

【0130】

(3) Runx2/Cbfa1^{-/-} マウス由来初代軟骨細胞の採取

胎生期 18.5 日目の Runx2/Cbfa1 ホモ欠損マウスより骨格を採取し、0.1% EDTA/0.1% Trypsin solution (pH 7.4) で 37℃、60 分処理した。その後、1.5mg/ml コラゲナーゼ/Minimum Essential Medium, alpha modified (α MEM) で 3 時間 30 分処理し、細胞懸濁液を得た。細胞懸濁液はコラーゲンコート dish において、10% ウシ胎仔血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium /Ham's F12 (1:1) hybrid medium (GBCO BRL) 中で 2~3 日増殖させて、その後の実験に用いた。初代軟骨細胞の形態を図 1 に示す。

【0131】

(4) RU-1 および RU-22 の II 型コラーゲンおよび X 型コラーゲンの発現解析

得られた細胞株の分化段階および性質を見るため、RU-22 および RU-1 の II 型コラーゲンおよび X 型コラーゲンの発現を PCR 増幅モニター法により解析した。RU-22 および RU-1 細胞株を 10% ウシ胎仔血清/Dulbecco's Modified Eagle's Medium (D-MEM) で培養し、コンフルエントの状態の時に total RNA を ISOGEN (ニッポンジーン) を用いて精製した。total RNA の調製方法は、ISOGEN のマニュアル記載の方法に従った。さらに total RNA は逆転写酵素およびオリゴ(dT)プライマーを用いて、一本鎖 cDNA を合成した。これらを鋳型として、II 型コラーゲンおよび X 型コラーゲンの発現を PCR 増幅モニター法を用いて測定した。測定は SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) のマニュアルに従い、ABI PRISM 7700 (Applied Biosystems) を用いて行った。用いた Primer の配列は表 2 に示す。測定の結果得られた Ct 値はグリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素 (GAPDH) の発現により補正

し、GAPDH=1000としたときの相対値で表した(図2)。

【0132】

【表2】

PCR 遺伝子増幅モニター法に用いた Primer 一覧(1)

遺伝子名	Primer 配列		配列番号
Runx2/Cbfa1	Forward	CCGCACGACAACCGCACCAT	53
	Reverse	CGCTCCGGCCCACAAATCTC	54
オステオポンチン(OSP)	Forward	CTCCAATCGTCCCTACAGTGG	55
	Reverse	CCAAGCTATCACCTCGGCC	56
副甲状腺ホルモン受容体 (PTH/PTHrPR)	Forward	TGTTTCTGCAATGGTGAGGTG	57
	Reverse	GCGGCTCCAAGACTTCCTAAT	58
オステオカルシン(OC)	Forward	GCTGCCCTAAAGCCAACTCT	59
	Reverse	AGAGGACAGGGAGGATCAAGTTC	60
骨シアロプロテイン(BSP)	Forward	TGGCGACACTTACCGAGCTT	61
	Reverse	CCATGCCCTTGTAGTAGCTGTA	62
アルカリフォスファターゼ (ALP)	Forward	CTTGACTGTGGTTACTGCTGATCA	63
	Reverse	GTATCCACCGAATGTGAAAACGT	64
Ⅱ型コラーゲン	Forward	TGTCCCTCGGAAAACTGGT	65
	Reverse	AGCCACCGTTTCATGGTCTCT	66
Ⅹ型コラーゲン	Forward	AGAACGGCACGCCTACGAT	67
	Reverse	AGGTAGCCTTTGCTGTACTCATCAT	68
コラゲナーゼ-3 (MMP-13)	Forward	TCACCTGATTCTTGCGTGCT	69
	Reverse	GTGTGGGTTATTATCAATCTTGTTTCTT	70
インターロイキン -11(IL-11)	Forward	GCATGTACAATGGCTGCGC	71
	Reverse	CAAGAGCTGTAAACGGCGG	72
インディアンヘッジホッグ (Ihh)	Forward	GAGACACCATTTGAGACTTGACCAG	73
	Reverse	CACCAAGATGAAGGTTCTGGG	74

【0133】

(5) 結果

Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞は、細胞外マトリックスを蓄えた丸い形態を示しており、典型的な軟骨細胞様の形態をしている(図1)。RU-1軟骨細胞株は、Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞の形態に類似している。一方、RU-22軟骨細胞株は細胞外マトリックスの発現の少ない非常に扁平な形態が見られ、軟骨細胞様の形態ではない。しかしながら、RU-1軟骨細胞株およびRU-22軟骨細胞株のⅡ型コラーゲンの発現は共に強く、またⅩ型コラーゲンの発現は非常に弱いので、共に軟骨の性質は保持していると考えられる。

【0134】

【実施例2】 アデノウイルスを用いたRunx2/Cbfa1の強制発現による軟骨分化誘導系の構築

(1) Runx2/Cbfa1発現用アデノウイルスの構築

マウスRunx2/Cbfa1のオープンリーディングフレーム(ORF)を含むcDNAをpIRES2-EGFP

(Biosciences Clontech) のBamHI部位に挿入し、その後Runx2/Cbfa1, internal ribosome entry site (IRES), enhanced green fluorescence protein (EGFP) を含むフラグメントをpACCMV.pLpAシャトルベクター (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 2812-2816) のBamHI-XbaI部位に挿入した。構築したベクターは、アデノウイルスベクター-pJM17 (Virology. (1988) 163, 614-617) と共に、SuperFect transfection reagent (QIAGEN) を用いてヒト腎臓293細胞株にco-transfectionした。相同組換えにより生じたRunx2/Cbfa1フラグメントを持つアデノウイルスは、3~4回293細胞を用いて継代することにより、ウイルスを増幅させ、増幅した粗精製ウイルスストック溶液は、塩化セシウム濃度勾配超遠心法により精製し、感染実験のためのウイルスストックとした。対照実験に用いるウイルスとして、IRES-EGFPのみをもつ組換えアデノウイルスも同様に作製した。

【0135】

(2) Runx2/Cbfa1^{-/-}, p53^{-/-}軟骨細胞株 (RU-1、RU-22)、Runx2/Cbfa1^{-/-}初代軟骨培養細胞による軟骨分化誘導系の構築

Runx2/Cbfa1^{-/-}, p53^{-/-}軟骨細胞株 (RU-1、RU-22) を、10%ウシ胎仔血清を含むD-MEM培地にてコラーゲンコート24well dishに撒き、コンフルエントになるまで培養した。その後、Runx2/Cbfa1発現用アデノウイルスおよびコントロール用アデノウイルス (EGFPのみ発現用) を15時間感染させ、その後培地を交換し、3-4日に一度培地を取り替えながら、BMP-2の存在下または非存在下で15日目まで培養を継続した。感染日を0日目として、1日目、3日目、7日目、11日目、15日目にRNA調製のためのサンプリングを行った。

【0136】

Runx2/Cbfa1^{-/-}初代軟骨培養細胞は、10%ウシ胎仔血清を含むDulbecco's Modified Eagle's Medium /Ham's F12 (1:1) hybrid medium (GBCO BRL)にてコラーゲンコート24well dishに撒き、コンフルエントになるまで培養した。その後、Runx2/Cbfa1発現用アデノウイルスおよびコントロール用アデノウイルス (EGFPのみ発現用) を15時間感染させ、その後培地を交換し、3-4日に一度培地を取り替えながら、BMP-2の存在下または非存在下で15日目まで培養を継続した。感染日を0日目として、1日目、3日目、7日目、11日目、15日目にRNA調製のためのサンプリングを行った。

【0137】

サンプリングしたRNA調製用サンプルは、実施例1-(4)と同様の方法で、cDNAを調製し、PCR増幅モニター法を用いて、Runx2/Cbfa1、コラーゲンゼ-3 (MMP-13)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、骨シアロタンパク (BSP)、副甲状腺ホルモン受容体 (PTH/PTHrPR)、X型コラーゲン、オステオポンチン (OSP)、オステオカルシン (OC) の発現を測定した。用いたPrimerの配列を表2に示す。

【0138】

(3) 結果および考察

PCR遺伝子増幅モニター法の結果を図3~図8に示す。どの細胞株および初代培養細胞においても、Runx2/Cbfa1の発現は1日目をピークとして、3日目以降はRunx2/Cbfa1の発現はある程度の発現レベルを維持しつつ、徐々に弱まっていった。Runx2/Cbfa1の発現誘導に伴い、軟骨の肥大化のマーカーであるX型コラーゲンの発現誘導は観察されなかったが、肥大化の初期マーカーであるPTH/PTHrPRの発現誘導はどの細胞株・初代培養細胞においても観察され、Runx2/Cbfa1による軟骨の分化誘導が示された。また、Runx2/Cbfa1の既知の下流遺伝子であるMMP-13、ALP、BSP、OSP、OCについては、OSP以外はRunx2/Cbfa1による強い誘導が観察された。OSPは血清のみでも誘導されることが知られているので、in vitroの培養系においては、Runx2/Cbfa1による誘導が観察されにくいことが考えられた。以上の結果より、本実験系は、Runx2/Cbfa1下流遺伝子の探索に非常に有用であることが明らかとなった。

【0139】

【実施例3】 サブトラクション法によるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の取得

未分化間葉系細胞株 (C3H10T1/2) を用いて、サブトラクション法によるRunx2/Cbfa1下流遺伝子の取得を行った。まず、Runx2/Cbfa1を強く発現するC3H10T1/2細胞株を樹立した

(C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1)。次にC3H10T1/2-Runx2/Cbfa1とC3H10T1/2を用いて、C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1細胞株に強く発現する遺伝子をサブトラクション法により、スクリーニングした。サブトラクション法は、CLONTECH PCR-Select™ cDNA Subtraction Kitを用いて、ユーザーマニュアルに従って行った。その結果、配列番号11で示される遺伝子(RIKEN cDNA 2810002E22 gene (HNOEL-iso homolog))がC3H10T1/2と比べ、C3H10T1/2-Runx2/Cbfa1で発現が強い遺伝子であることが判明した。

【0140】

Runx2/Cbfa1により誘導される遺伝子であることを確認するため、RU-1、RU-22、Runx2/Cbfa1-/-マウス由来初代軟骨培養細胞において、Runx2/Cbfa1によりHNOEL-iso homolog遺伝子が誘導されているかどうかをPCR増幅モニター法を用いて測定した。PCR増幅モニター法の測定に用いたPrimerを表3に示す。また、PCR増幅モニター法による測定は、実施例1-(4)と同様の方法で行った。その結果を図3～図8に示す。

【0141】

その結果、RU-22軟骨細胞株および初代軟骨細胞において、Runx2/Cbfa1により強く誘導されることが明らかとなった。したがって、HNOEL-iso homolog遺伝子もRunx2/Cbfa1下流遺伝子の一つであることが明らかとなった。

【0142】

【実施例4】 DNAマイクロアレイによる解析

(1) RU-1およびRU-22軟骨細胞株を用いたDNAマイクロアレイ解析

RU-1細胞株およびRU-22細胞株をそれぞれコラーゲンコート12 well plateに10well撒き、コンフルエントになったところで、Runx2/Cbfa1発現用アデノウイルスおよび対照ウイルス(GFPのみの発現用ウイルス)を感染させた。感染後1日目に、total RNAをISOGENにより回収し、試薬のマニュアルに従い、total RNAを調製した。その後、Oligotex-dT30<Super>mRNA Purification Kit (TAKARA)を用いて、添付のマニュアルに従い、poly A+RNAを調製し、DNAマイクロアレイ解析用のサンプルとした。DNAマイクロアレイ解析は、クラボウのLifeArray (マウス遺伝子数:約9500遺伝子)により解析した。

【0143】

(2) Runx2/Cbfa1-/-由来初代軟骨培養細胞を用いたDNAマイクロアレイ解析

Runx2/Cbfa1-/-由来初代軟骨培養細胞をコラーゲンコート12 well plateに10well撒き、コンフルエントになったところで、Runx2/Cbfa1発現用アデノウイルスおよび対照ウイルス(GFPのみの発現用ウイルス)を感染させた。感染後1日目に、total RNAをISOGENにより回収し、試薬のマニュアルに従い、total RNAを調製し、DNAマイクロアレイ解析用のサンプルとした。DNAマイクロアレイ解析は、クラボウのCodeLink DNA microarray (マウス遺伝子数:約10000遺伝子)により解析した。

【0144】

(3) 結果

DNAマイクロアレイ解析によりRunx2/Cbfa1の強制発現に伴い誘導される遺伝子の一部を、図9に示す。各細胞株および初代培養細胞において、Life Arrayにおいては、Runx2/Cbfa1により制御されることが明らかとなっているアルカリフォスファターゼ(ALP)の誘導が見られ、実験系が機能していることが示された。また、CodeLink DNA microarrayにおいては、Runx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなっているアルカリフォスファターゼ(ALP)およびコラーゲナーゼ-3(MMP-13)の誘導が見られ、実験系が機能していることが示された。

【0145】

【実施例5】 kEST遺伝子のcDNA配列の決定

15日目のマウス胎児の骨格組織由来RNAから、クローンテック社製SMART™ RACE cDNA amplification kitを用いて製品説明書に従いcDNAを合成した。プライマーはマウスkESTの部分塩基配列(AA397280)より合成し、製品説明書に従ってRACE法によるcDNAの増幅を行った。得られたPCR産物をエチジウムブロマイド入りの1%アガロースゲルで電気泳動を行い、このゲルを紫外線下で観察することによりDNAバンドを調べた。増幅されたフラグ

メントをゲルから切り取り、製品説明書に従い、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN 社) を用いて精製した。精製フラグメントの塩基配列は製品説明書に従い、PE Applied Biosystems 社製 DNA シークエンサー (ABI PRISM™ 310 Genetic Analyzer) 及び ABI PRISM™ BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit を用いて決定した。

マウス kEST cDNA の核酸塩基配列および推定されるアミノ酸配列を配列番号 9 に示す。

【0146】

【実施例 6】 PCR 遺伝子増幅モニター法による Runx2/Cbfa1 による誘導の確認

細胞株および初代培養細胞を用いた DNA マイクロアレイ解析により、軟骨細胞において Runx2/Cbfa1 により誘導される遺伝子が明らかになった。次の段階として、これらの遺伝子が Runx2/Cbfa1 により再現性を持って誘導されるかどうかを実施例 2-(2) のサンプル (0 日目、1 日目、3 日目) を鋳型とした PCR 遺伝子増幅モニター法により、確認した。Runx2/Cbfa1 による誘導の確認は、DNA マイクロアレイ解析によりそれぞれの遺伝子の誘導が確認された細胞株もしくは初代培養細胞を用いて行った。PCR 遺伝子増幅モニター法は実施例 1-(4) と同様の方法で行った。発現解析に用いた Primer を表 3 に示す。

【0147】

【表 3】

PCR 遺伝子増幅モニター法に用いた Primer 一覧(2)

マウス遺伝子名	Primer 配列		配列番号
tumor endothelial marker 8 precursor (Tem8)	Forward	TGTGACAGCCAGCTCGAAAAC	75
	Reverse	TGGAGAGCCAAGACTTTTCCA	76
WNT1 inducible signaling pathway protein 2 (Wisp2)	Forward	GCCTGCCATTCTCAGCAA	77
	Reverse	ACACTGAATCCACCCAGGACA	78
nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1 (Nolc1) (Nopp140)	Forward	CAAGTCCTTCCGGCATGAA	79
	Reverse	CCAAAATCACCCCTTCCTTTGC	80
MYB binding protein (P160) 1a (Mybbp1a)	Forward	CTTGACAACACAGCAGCGTCA	81
	Reverse	ACTTGAAGATGTGGAGGCCCA	82
DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (k. EST)	Forward	TGGTCAAGAAAGCACCAATGC	83
	Reverse	CCACACACGCCATCTTTCTTC	84
RIKEN cDNA 2810002E22 gene (HNOEL-iso homolog)	Forward	TTGTCTATAACACCCGCCCTG	85
	Reverse	CGGCGTGGAAAATAGGAGAGT	86
BRP39	Forward	AGGAGAAGAAGCTGGCAGGAG	87
	Reverse	CTTGATGGCGTTGGTGAGC	88
hemopoietic cell kinase (HCK)	Forward	TGGGTACCGTATGCCTCGA	89
	Reverse	TGTATTCAAAGGTGGGCCG	90
lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)	Forward	TGCTGGGACATGTACCGTCAT	91
	Reverse	CCAGATGCGGTAGCCATCA	92
protein tyrosine phosphatase, receptor-type, F interacting protein, binding protein 2 (PPFIBP2)	Forward	GCCTTCTCTGTGCACGGAG	93
	Reverse	GTGAGACCAGCCCAAAGACAC	94
WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (Wisp1)	Forward	ATGGGAGTTGGTAGGGACCG	95
	Reverse	CATGGGAGGGTGATCCACTT	96
placental growth factor (PIGF)	Forward	GGCTGCATTGAAGGCATGT	97
	Reverse	AAGGGCAAACCTCCACAGGC	98
UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALNT3)	Forward	TTACCCGGAAGCGTATGTGC	99
	Reverse	GCCTCCCTGGTTATTCTCACC	100

【0148】

その結果、どの遺伝子についてもRunx2/Cbfa1による発現誘導が確認され、DNAマイクロアレイ解析と同様の結果が、PCR遺伝子増幅モニター法においても確認された(図10～図12)。

【0149】

【実施例7】 Runx2/Cbfa1下流遺伝子の野生型およびRunx2/Cbfa1欠損マウスの胎生期骨格における発現解析

DNAマイクロアレイ解析によりRunx2/Cbfa1により誘導されることが確認された遺伝子

出証特2004-3106775

について、野生型およびRunx2/Cbfa1欠損マウスの胎生期骨格における発現解析を行った。まず野生型マウスの胎生13.5日目、15.5日目、18.5日目、およびRunx2/Cbfa1欠損マウスの胎生18.5日目のそれぞれの骨格よりtotal RNAを調製し、cDNA化を行った。total RNAおよびcDNAの調製は、実施例1-(4)に記載の方法と同様に行った。次に、DNAマイクロアレイ解析によりRunx2/Cbfa1による誘導が確認された12遺伝子について、PCR増幅モニター法により胎生期骨格における発現解析を行った。PCR増幅モニター法は、実施例1-(4)と同様の方法で行った。

【0150】

その結果、12遺伝子すべてについて、Runx2/Cbfa1欠損マウスの胎生18.5日目の発現は、野生型マウスの胎生13.5日目および胎生15.5日目と比べて、抑制されていた(図13～図14)。Runx2/Cbfa1欠損マウスは、骨格の分化が著しく遅延しており、Runx2/Cbfa1欠損マウスの胎生18.5日目の骨格は、野生型マウスの胎生13.5日目もしくは15.5日目に相当することから、これら12遺伝子はすべてRunx2/Cbfa1欠損マウスの骨格においては発現が抑制されており、したがって、Runx2/Cbfa1により制御されていることが示唆された。

【0151】

【実施例8】 II型コラーゲンプロモーターを用いたトランスジェニックマウスの作製

配列番号3記載のマウスWisp2遺伝子、および配列番号5記載のマウスNoppl40遺伝子については、II型コラーゲンのプロモーターによる軟骨特異的発現トランスジェニックマウスを作製し、軟骨における機能について、更なる解析を行った。

【0152】

(1) トランスジェニックマウス用コンストラクトの作製

マウスWisp2遺伝子、およびマウスNoppl40遺伝子は、下記のPrimerを用いてPCR増幅し、遺伝子のフラグメントを得た。鋳型として、Wisp-2遺伝子には、野生型マウス胎生13.5日、Noppl40遺伝子には野生型マウス胎生15.5日骨格のcDNAをそれぞれ用いた。

【0153】

<Wisp2>

Forward primer: 5' GCG GCC GCA CCA TGA GGG GCA ACC CAC TGA TC 3'

Reverse primer: 5' GCG GCC GCC TAG AAG GCA CTG TTC CAT GA 3'

<Noppl40>

Forward Primer: 5' -GAC GCG TTG CGG CCG CAG CAT GGC GGA TAC CGG CTT-3'

Reverse Primer: 5' -AAA GGA TGG CGG CCG CTC ACT CGC TGT CGA ATT TGA-3'

【0154】

トランスジェニックマウス用のベクターは、上田らにより報告されたCol2a1-based expression vectorを用いた(J. Cell. Biol. (2001) 153, 87-99)。このベクターは、マウスのII型コラーゲンプロモーターおよびエンハンサーを含んでおり、軟骨特異的に発現することが確認されている。得られたPCRフラグメントは、Col2a1-based expression vectorのNotI部位に組み込み、トランスジェニックマウス作製用のコンストラクトとした。

【0155】

(2) トランスジェニックマウスの作製

トランスジェニックマウス作製用コンストラクトをNarI処理することにより、II型コラーゲン、発現遺伝子(Wisp2/Noppl40)、エンハンサーを含むフラグメントを切り出した。フラグメントはアガロースゲルで精製後、F1 hybridマウス(C57BL/6×C3H)から採取した受精卵の核にインジェクションした。インジェクション後の受精卵は仮親の子宮に入れ、胎生15.5日目～18.5日目に帝王切開により胎仔を取り出し、肝臓よりゲノムを抽出し、PCRによりゲノムへの組み込みの確認を行った。また、上半身骨格よりtotal RNAを抽出し、cDNAを合成後、PCR遺伝子増幅モニター法により、発現強度の測定を行った。

【0156】

(3) 骨格の切片の作製

下半身の骨格は、切片を作成することにより、光学顕微鏡下での観察を行った。胎生15

.5日～18.5日目の胎仔の下半身骨格は4%ホルムアミド/0.1Mリン酸緩衝液により、固定した。その後7 μ mの切片を作成し、ヘマトキシリン-エオシン染色 (HE染色) を行った。

【0157】

(4) 結果および考察

Wisp2トランスジェニックマウスの胎生期16.5日目の骨格切片 (HE染色) 像を図15に示す。野生型では、軟骨の肥大化層が比較的長く、一部に血管浸潤が見られるのに対し、Wisp2トランスジェニックマウスにおいては、肥大化層が野生型と比べて短く、血管浸潤も見られず、軟骨分化の遅延が観察された。したがって、Wisp2遺伝子は、軟骨分化に対して抑制的に作用することが考えられた。

【0158】

Noppl40トランスジェニックマウスの胎生18.5日目の外観および脛骨と大腿骨の関節部位の切片のHE染色像を図16に示す。Noppl40トランスジェニックマウスは、非常に手足が短く、顎が小さい外観が示された。また、HE染色によると、Noppl40トランスジェニックマウスにおいては、本来の増殖軟骨細胞層での細胞層の乱れが観察され、この部分での増殖促進が示唆された。したがって、Noppl40遺伝子は、軟骨分化に対して促進的に作用することが考えられた。

【図面の簡単な説明】

【0159】

【図1】本発明のRunx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株、Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨培養細胞の形態を示す、光学位相差顕微鏡 (100倍) による写真である。RU-1およびRU-22は、Runx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株を示す。

【図2】本発明のRunx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株 (RU-1およびRU-22) のII型コラーゲンおよびX型コラーゲンの、PCR遺伝子増幅モニター法による発現解析結果である。それぞれの細胞株をコンフルエントになるまで培養し、totalRNA抽出を行った。その後、cDNAを合成し、そのcDNAを鋳型として、PCR遺伝子増幅モニター法による発現解析を行った。各サンプルはGAPDHの発現を同時に測定し、発現量はGAPDHの値を1000としたときの相対値として表した。

【図3】本発明のRunx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株 (RU-1) にアデノウイルスを用いてRunx2/Cbfa1を強制発現した際の軟骨分化関連マーカーおよびHNOEL-isoの遺伝子発現解析結果 (Cbfa1, MMP13, PTH/PTHrPR, ALP, TypeX Collagen, BSP)。Runx2/Cbfa1強制発現後0日目～15日目までの、BMP-2の存在下および非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR遺伝子増幅モニター法により測定した。

【図4】本発明のRunx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株 (RU-1) にアデノウイルスを用いてRunx2/Cbfa1を強制発現した際の軟骨分化関連マーカーおよびHNOEL-isoの遺伝子発現解析結果 (Ihh, IL11, HNOEL-iso, Osteocalcin, Osteopontin)。Runx2/Cbfa1強制発現後0日目～15日目までの、BMP-2の存在下および非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR遺伝子増幅モニター法により測定した。

【図5】本発明のRunx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株 (RU-22) にアデノウイルスを用いてRunx2/Cbfa1を強制発現した際の軟骨分化関連マーカーおよびHNOEL-isoの遺伝子発現解析結果 (Cbfa1, MMP13, PTH/PTHrPR, ALP, TypeX Collagen, BSP)。Runx2/Cbfa1強制発現後0日目～15日目までの、BMP-2の存在下および非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR遺伝子増幅モニター法により測定した。

【図6】本発明のRunx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株 (RU-22) にアデノウイルスを用いてRunx2/Cbfa1を強制発現した際の軟骨分化関連マーカーおよびHNOEL-isoの遺伝子発現解析結果 (Ihh, IL11, HNOEL-iso, Osteocalcin, Osteopontin)。Runx2/Cbfa1強制発現後0日目～15日目までの、BMP-2の存在下および非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR遺伝子増幅モニター法により測定した。

【図7】本発明のRunx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨培養細胞にアデノウイルスを用いてRunx2/Cbfa1を強制発現した際の軟骨分化関連マーカーおよびHNOEL-isoの遺伝子発現解析結果 (Cbfa1, MMP13, PTH/PTHrPR, ALP, TypeX Collagen, BSP)。Runx2/

Cbfa1強制発現後0日目～15日目までの、BMP-2の存在下および非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR遺伝子増幅モニター法により測定した。

【図8】本発明のRunx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨培養細胞にアデノウイルスを用いてRunx2/Cbfa1を強制発現した際の軟骨分化関連マーカーおよびHNOEL-isoの遺伝子発現解析結果 (Ihh, IL11, HNOEL-iso, Osteocalcin, Osteopontin)。Runx2/Cbfa1強制発現後0日目～15日目までの、BMP-2の存在下および非存在下での遺伝子発現の経時変化を、PCR遺伝子増幅モニター法により測定した。

【図9】Runx2/Cbfa1およびp53欠損細胞株 (RU-1、RU-22)、およびRunx2/Cbfa1欠損マウス由来初代培養細胞にそれぞれアデノウイルスによりRunx2/Cbfa1を強制発現誘導し、1日目に誘導されてくる遺伝子をDNAマイクロアレイにより解析した結果である。

【図10】DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR遺伝子増幅モニター法によりRunx2/Cbfa1による誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子はDNAマイクロアレイにより誘導の確認された細胞株または初代培養細胞を用いて、誘導の再確認を行った。(RU-1)

【図11】DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR遺伝子増幅モニター法によりRunx2/Cbfa1による誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子はDNAマイクロアレイにより誘導の確認された細胞株または初代培養細胞を用いて、誘導の再確認を行った。(RU-22)

【図12】DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、PCR遺伝子増幅モニター法によりRunx2/Cbfa1による誘導を再確認した実験結果である。それぞれの遺伝子はDNAマイクロアレイにより誘導の確認された細胞株または初代培養細胞を用いて、誘導の再確認を行った。(初代軟骨培養細胞)

【図13】DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、野生型とRunx2/Cbfa1欠損マウスの胎生期骨格での発現解析を行った。野生型マウスの胎生13.5日目、15.5日目、18.5日目、Runx2/Cbfa1欠損マウスの胎生18.5日目の骨格よりtotal RNAを抽出し、cDNAを合成した。その後、それぞれの合成したcDNAを鋳型として、PCR遺伝子増幅モニター法により、発現解析を行った。(軟骨細胞株)

【図14】DNAマイクロアレイ解析においてRunx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった遺伝子について、野生型とRunx2/Cbfa1欠損マウスの胎生期骨格での発現解析を行った。野生型マウスの胎生13.5日目、15.5日目、18.5日目、Runx2/Cbfa1欠損マウスの胎生18.5日目の骨格よりtotal RNAを抽出し、cDNAを合成した。その後、それぞれの合成したcDNAを鋳型として、PCR遺伝子増幅モニター法により、発現解析を行った。(初代軟骨培養細胞)

【図15】Runx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった、Wisp2遺伝子のII型コラーゲンプロモーターによるトランスジェニックマウスの下半身骨格の切片 (HE染色) 像。野生型に比較して、Wisp2トランスジェニックマウスでは、軟骨の分化が遅延していることを示唆している。

【図16】Runx2/Cbfa1により誘導されることが明らかとなった、Nopp140遺伝子のII型コラーゲンプロモーターによるトランスジェニックマウスの外観および脛骨と大腿骨の切片 (HE染色) 像。野生型に比較して、Nopp140トランスジェニックマウスでは、軟骨の分化がある特定の段階で促進していることを示唆している。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Teijin Limited
Komori, Toshihisa

<120> Genes related to Bone and Joint Diseases

<130> P37012

<160> 52

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 5220

<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (274)..(1962)

<223>

<400> 1

cggaactgct tcgactgcaa agcttcaagc gcagcctggg agcggcctgg tggccctatc 60

ccggcagctc cacacagcag aacgccctgg gtccctgaaa ctcgaaaccc gggctcagaa 120

ccagcggaaa ccaaagcgaa atccttgaac ttctctgaac aattgcttcc gggcgtttgc 180

tgagagccgg gggacctgac cggagcccag gccgcgtatg gcgcgcccct gatgtcacac 240

ggacgccagc gaggccagcg ctccggctgc agc atg gac cgc gcg ggg cgc ctg 294

Met Asp Arg Ala Gly Arg Leu

1

5

ggt gcg ggc ctg cgg gga ctc tgc gtg gct gca ctc gtg ctc gtg tgc 342

Gly Ala Gly Leu Arg Gly Leu Cys Val Ala Ala Leu Val Leu Val Cys

10

15

20

gcc gga cac ggg ggc cgc cgc gag gat ggg gga cca gct tgc tac gga 390

Ala Gly His Gly Gly Arg Arg Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly

25

30

35

gga ttc gac ctc tac ttc atc ctg gac aag tca gga agt gtg ctg cac 438

Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His

40

45

50

55

cac tgg aat gaa atc tac tac ttc gtg gag cag ttg gct cat aga ttc 486

His	Trp	Asn	Glu	Ile	Tyr	Tyr	Phe	Val	Glu	Gln	Leu	Ala	His	Arg	Phe	
				60					65					70		
atc	agc	cca	cag	cta	agg	atg	tcc	ttc	att	gtc	ttc	tct	act	cga	ggg	534
Ile	Ser	Pro	Gln	Leu	Arg	Met	Ser	Phe	Ile	Val	Phe	Ser	Thr	Arg	Gly	
			75					80					85			
aca	act	tta	atg	aaa	cta	act	gag	gac	agg	gaa	cag	atc	cga	caa	ggc	582
Thr	Thr	Leu	Met	Lys	Leu	Thr	Glu	Asp	Arg	Glu	Gln	Ile	Arg	Gln	Gly	
		90					95					100				
cta	gaa	gag	ctc	cag	aaa	gtt	ctg	cca	gga	gga	gac	act	tac	atg	cac	630
Leu	Glu	Glu	Leu	Gln	Lys	Val	Leu	Pro	Gly	Gly	Asp	Thr	Tyr	Met	His	
	105					110					115					
gaa	gga	ttc	gag	agg	gcc	agt	gag	cag	att	tac	tat	gag	aac	agt	caa	678
Glu	Gly	Phe	Glu	Arg	Ala	Ser	Glu	Gln	Ile	Tyr	Tyr	Glu	Asn	Ser	Gln	
120					125					130					135	
gga	tac	agg	acg	gcg	agc	gtc	atc	atc	gcg	ttg	acg	gat	ggg	gag	ctg	726
Gly	Tyr	Arg	Thr	Ala	Ser	Val	Ile	Ile	Ala	Leu	Thr	Asp	Gly	Glu	Leu	
				140					145					150		
cac	gag	gac	ctc	ttc	ttc	tac	tca	gag	agg	gag	gct	aac	cga	tcc	cga	774
His	Glu	Asp	Leu	Phe	Phe	Tyr	Ser	Glu	Arg	Glu	Ala	Asn	Arg	Ser	Arg	
			155					160					165			
gac	ctt	ggt	gcg	att	gtt	tac	tgc	gtt	ggc	gtg	aag	gat	ttc	aat	gaa	822
Asp	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Tyr	Cys	Val	Gly	Val	Lys	Asp	Phe	Asn	Glu	
	170						175					180				
act	cag	ttg	gct	cgg	att	gca	gac	agt	aag	gac	cac	gtg	ttt	cct	gtg	870
Thr	Gln	Leu	Ala	Arg	Ile	Ala	Asp	Ser	Lys	Asp	His	Val	Phe	Pro	Val	
	185					190					195					
aac	gac	ggc	ttc	cag	gct	ctc	caa	ggc	att	atc	cac	tca	att	tta	aag	918
Asn	Asp	Gly	Phe	Gln	Ala	Leu	Gln	Gly	Ile	Ile	His	Ser	Ile	Leu	Lys	
200					205					210					215	
aaa	tcc	tgc	atc	gaa	att	ctg	gcg	gct	gaa	cca	tcc	acc	atc	tgc	gcg	966
Lys	Ser	Cys	Ile	Glu	Ile	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	Ser	Thr	Ile	Cys	Ala	
				220					225					230		
gga	gag	tcc	ttt	caa	gtg	gtc	gta	aga	gga	aat	ggc	ttc	cga	cat	gcc	1014
Gly	Glu	Ser	Phe	Gln	Val	Val	Val	Arg	Gly	Asn	Gly	Phe	Arg	His	Ala	
			235					240					245			
cgc	aat	gtg	gac	agg	gtc	ctc	tgc	agc	ttc	aaa	atc	aat	gac	tca	gtc	1062
Arg	Asn	Val	Asp	Arg	Val	Leu	Cys	Ser	Phe	Lys	Ile	Asn	Asp	Ser	Val	
		250					255						260			

acg ctc aat gag aag ccc ttt gct gtg gaa gac act tat ttg ctg tgc	1110
Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ala Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys	
265 270 275	
cca gca cca atc ttg aaa gaa gtt ggc atg aaa gct gca ctg cag gtc	1158
Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val	
280 285 290 295	
agc atg aac gac ggc ctg tcc ttc atc tcc agt tct gtc atc atc acc	1206
Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr	
300 305 310	
acc aca cac tgt tca gac ggc tcc atc ctg gcg att gct ctg ctg gtc	1254
Thr Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Val	
315 320 325	
ctc ttc ctg ctg ctg gcc ctg gcg ctg ctc tgg tgg ttc tgg ccc ctc	1302
Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu	
330 335 340	
tgc tgc aca gtg atc atc aag gag gtc cct cca ccc cct gtt gag gag	1350
Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val Pro Pro Pro Pro Val Glu Glu	
345 350 355	
agt gag gaa gaa gac gat gat ggt ttg cca aag aag aaa tgg ccc aca	1398
Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr	
360 365 370 375	
gta gat gcc tct tat tat ggt gga cgc ggt gtg gga ggc att aaa aga	1446
Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg	
380 385 390	
atg gag gtc cgc tgg gga gaa aag ggc tcc aca gaa gaa ggg gcg aag	1494
Met Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys	
395 400 405	
tta gaa aag gca aag aat gca cga gtc aag atg cca gag caa gaa tat	1542
Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr	
410 415 420	
gag ttc cca gaa ccc cga aac ctc aac aac aac atg cgc cgg cct tcc	1590
Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser	
425 430 435	
tcg cct cgg aag tgg tac tcg ccc atc aag gga aaa ctc gat gcc ttg	1638
Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu	
440 445 450 455	
tgg gtt ctg ctg aga aaa gga tat gac cga gtg tct gtg atg agg cca	1686

Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro	
460 465 470	
cag cca gga gac acg gga cgc tgt atc aac ttc acc aga gtg aag aac	1734
Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn	
475 480 485	
agt cag cca gcc aag tat ccc ctg aac aac acc tac cac ccc agc tcc	1782
Ser Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn Asn Thr Tyr His Pro Ser Ser	
490 495 500	
cca cct ccc gct cct atc tac aca ccc cca ccc cct gct ccc cac tgc	1830
Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys	
505 510 515	
cct ccc cca gcc ccc agt gcc ccc act cct ccc att cct tcc cca cca	1878
Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro	
520 525 530 535	
tcc act ctc ccc cct cct cct cag gcc cca ccc cct aac agg gca cct	1926
Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro	
540 545 550	
ccc ccc tcc cga cct cct cca agg cct tct gtc tag aacccaaagt	1972
Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro Ser Val	
555 560	
ccgagctctg ggctgcctga gcaactccag caggaggctt ctctgctgaa agaaagatct	2032
gcccagccta tgtggtgagt ggcggtgat gtttgacga tttaaaagca agtcgtgatg	2092
ggcagaacaa aatgggcatt ttgaactgcc tgaagacaga caatgagaca ataacagtca	2152
cattatagcc tgtgaccctt cacctctaga ggaagggttc cgagatggcc acattgccac	2212
agtgctctca gccagattat gtcccatgaa gaccaggaag aaagtgactt ccaagaatgg	2272
aatgcagcat tggataagaa acacctggct gagattctga cctcactgat ttgactcttg	2332
attcttggac tgggagccag gccatctcca cccctggtac caccagcaa ctctgaaaat	2392
gtgcagtgtc cctagtatgc atcgaatagg tatccaactg ggatctgcag gttgccttat	2452
aaagagcata tgctctattc tctttcccga acttcttggt ttcccagtga tgagggaagg	2512
ggaaagggtg tgccatgctt agaagttaga ggacgtcagt gctcagcact gatggagaag	2572
cgttgatggg agtgtccagc tcttacatct agaaatggct ggcttcagca ggcacagttc	2632
ctaaaccaac aagccttgct attgtcaaag gcaacctact aatgattcac cttaaaccatc	2692

aaggttgact gtggcatagg tcagagctga tcacacagaa ccttcccat gaaatcgcaa 2752
ggttcctcat cttcaaatac ccaggacccc agagatttct aaatccagct aagagacagt 2812
agtcctgact tggcaagaaa accattccca gttgttttac tctgaaacag gccgttgtat 2872
gtatggtata tctctccttg gcctttcaac ctgctcacia gtattaccag ttatgaagca 2932
aggagaaata catccagtgt gtaatagaaa agctctgccc acaatcccca tgtcactcct 2992
ctacattatt ctgaagctgc ttggtcagt agccctttaa cctcatgtag actctggaca 3052
ctgtcaccca atcatgaaaa cagaggtcat tgtcaaaggc agtgtatagc ctgtacaaaa 3112
atgatgcttc cttcctcagt ttccacaggc cccaaaattc ctgtcttagg ctcctaaacc 3172
tctaaacttt ttcctggaac aaaagatata aaacgggcat aagtttttat gttttgggct 3232
gtgatctcca aagatccttc aagaactcaa gttagcctca ttcttccagc ttgtttagaa 3292
cagaggcatc caggtgtcat gcactccata gacaccaatc cttgttccca aggcagacat 3352
tattaatcaa tctcagcact agttctcaat ttaatccaat tataattttc cacagtactt 3412
cacatctctt atgacctgtt ggtcatcagt tagaattgag agagataaac actgtttgta 3472
atccctacct tagaaagaaa agcagaggag aatgggggaa ccaccagcat aaaagttatt 3532
atctggggaa aatcgacctg aaagaacgcc caagtccaag acctatggtg ctgacaccaa 3592
agtaacactt tccaagtgt accccagacc ccactcttct ccctgtggcc accactccct 3652
gcttttcagg agttgtgaaa aagatctcct tcacccttac tgtgccccca tattagaaca 3712
aggcttgttt agtgtagtcc ttgttaaaca ggtgccagaa tgtctcagcc acctgagatg 3772
acattgctgg gccccagaaa accattccaa ggagaatggg ctcccaggc tcagagcatg 3832
caactatgag cccatggcaa ctgttttgac tgctggcagt acaaaacggg ccaccccaca 3892
ttacagctgc aggatttggt cagccataag aaagtatgaa ccaagatgct ggtgttgctg 3952
ttcaacaagc atgggcttcg gggaaggcag cagactccga gagcaggcct tgtgcagtgt 4012
cccaaggggc tgtggtgaag tgtctgagga aaaatgaatg ctgatacatg gtgattctga 4072
gaagaatttg caaggtttga ccttagaatt tatggaatgt cticcctggg cattcagaat 4132
tatggctaga agtttctaga aaccgtcaag gttaataacct ttcagagtag gtgattacag 4192

gcaggaagag cttt gatgtg gttt acaaag cccatcagtt ctgtgtcatt ccctgtaagc 4252
aacaggagat ggtggttgtg attagcaaac tgc atgtgtt attt gtttga ctccttgta 4312
ttgtccttac ggaggatttt ttttatataa gccaaatttt gttgtatata ttcattatcc 4372
acgtgacaga tggaagcacg tcctatcagt gtgaataaaa agaacagttg tagtaaatta 4432
ttaaagccag tgatttcatg gcaggttacc ctaccaagct gtgcttgtt atctcccatg 4492
accatactgc ttttacaatg tacaatagtt tcctaggtga cgagaccctc ctttacataa 4552
tgccgatgac agccttgctg ggaactgcgg tccttctgct gtgacagcca gctcgaaaac 4612
aggtcctgcc tggagcttgc cacacacttt agggagacat aagagctgtc tttcccagc 4672
gtcagggaca aagctacat aaagaagtgg aaaagtcttg gctctccagc ctgggacaga 4732
ggtctctctg gaacccaag gaagagcaga aatgatcctt gcctgccact gcacacaatg 4792
tgatggtgga aaatccatca aggaataatt gtgagataat gaccgacagt tcaggcgcaa 4852
agggaattca tgctgtgtaa agtgggtgga attcgtttgc aagctatgca aagcctgatc 4912
ttactacca ggaggatgga aagggttttt ttagttatct gagctcagct gagttatcac 4972
gcttgagaa ccgatttaaa ggaattagaa tatgatttct gaatacacat aacattaaac 5032
tcttctcttt ttctatggta atttagttat ggacgttcag cgtctctgag ttattgttat 5092
aaaagacttg tcatcaccgc actgtgctgt aggagactgg gctgaacctg tacaatggta 5152
taccctggaa gttgcttttt taataataaa cacctaaaat caaaaaaaaaa 5212
aaaaaaaaa 5220

<210> 2
<211> 562
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 2

Met Asp Arg Ala Gly Arg Leu Gly Ala Gly Leu Arg Gly Leu Cys Val
1 5 10 15

Ala Ala Leu Val Leu Val Cys Ala Gly His Gly Gly Arg Arg Glu Asp

20

25

30

Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp
 35 40 45

Lys Ser Gly Ser Val Leu His His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val
 50 55 60

Glu Gln Leu Ala His Arg Phe Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe
 65 70 75 80

Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp
 85 90 95

Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro
 100 105 110

Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln
 115 120 125

Ile Tyr Tyr Glu Asn Ser Gln Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile
 130 135 140

Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu
 145 150 155 160

Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val
 165 170 175

Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser
 180 185 190

Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly
 195 200 205

Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala
 210 215 220

Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg
225 230 235 240

Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser
245 250 255

Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ala Val
260 265 270

Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly
275 280 285

Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile
290 295 300

Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile
305 310 315 320

Leu Ala Ile Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu
325 330 335

Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val
340 345 350

Pro Pro Pro Pro Val Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu
355 360 365

Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg
370 375 380

Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly
385 390 395 400

Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val
405 410 415

Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn

420

425

430

Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile
 435 440 445

Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp
 450 455 460

Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile
 465 470 475 480

Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Ser Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn
 485 490 495

Asn Thr Tyr His Pro Ser Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro
 500 505 510

Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Thr
 515 520 525

Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala
 530 535 540

Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro
 545 550 555 560

Ser Val

<210> 3
 <211> 1734
 <212> DNA
 <213> Mouse

<220>
 <221> CDS
 <222> (257)..(1012)
 <223>

<400> 3

cccacgcgtc cgcgctcctg atctccagag gaccccgggc tgggacaggg gccttggcga 60
 ggctgcagct gctgtggcag tagcttggga tggaggtctt tcttgctggg aactgaggag 120
 ctgagaggct cctgtcaggc tcctgtccta aactcttggc acttgcggtg gcttgggctt 180
 cacacactgt cagacacctt ctgggtggcc tcctcggcct caggtttgaa gctggctcca 240
 caagggacac ggtgac atg agg ggc aac cca ctg atc cat ctt ctg gcc att 292
 Met Arg Gly Asn Pro Leu Ile His Leu Leu Ala Ile
 1 5 10
 tcc ttc ctc tgc att ctc tca atg gtg tat tcc cag ctg tgc cca gca 340
 Ser Phe Leu Cys Ile Leu Ser Met Val Tyr Ser Gln Leu Cys Pro Ala
 15 20 25
 ccc tgt gcc tgt cct tgg aca cca ccc cag tgc cca ccg ggg gta ccc 388
 Pro Cys Ala Cys Pro Trp Thr Pro Pro Gln Cys Pro Pro Gly Val Pro
 30 35 40
 ctg gtg ctg gat ggc tgt ggc tgc tgt cga gtg tgt gca cgg agg ctg 436
 Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu
 45 50 55 60
 ggg gag tcc tgc gac cac ctg cat gtc tgc gac ccc agc cag ggc ctg 484
 Gly Glu Ser Cys Asp His Leu His Val Cys Asp Pro Ser Gln Gly Leu
 65 70 75
 gtt tgt cag cct ggg gca ggc ccc agt ggc cgt ggt gct gtg tgc ctc 532
 Val Cys Gln Pro Gly Ala Gly Pro Ser Gly Arg Gly Ala Val Cys Leu
 80 85 90
 ttc gaa gag gat gac ggg agc tgt gag gtg aat ggc cgc agg tac ctg 580
 Phe Glu Glu Asp Asp Gly Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Arg Tyr Leu
 95 100 105
 gat ggg gag acc ttt aaa ccc aat tgc agg gtt ttg tgc cgc tgt gat 628
 Asp Gly Glu Thr Phe Lys Pro Asn Cys Arg Val Leu Cys Arg Cys Asp
 110 115 120
 gac ggt ggt ttc acc tgc ctg ccg ctg tgc agt gag gat gtg cgg ctg 676
 Asp Gly Gly Phe Thr Cys Leu Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu
 125 130 135 140
 ccc agc tgg gac tgc cca cgc ccc agg aga ata cag gtg cca gga agg 724
 Pro Ser Trp Asp Cys Pro Arg Pro Arg Arg Ile Gln Val Pro Gly Arg
 145 150 155
 tgc tgc ccc gag tgg gtg tgt gac cag gca gtg atg cag ccg gca atc 772
 Cys Cys Pro Glu Trp Val Cys Asp Gln Ala Val Met Gln Pro Ala Ile

160	165	170	
cag ccc tcc tca gcc caa gga cac caa ctt tct gcc ctt gtc act cct			820
Gln Pro Ser Ser Ala Gln Gly His Gln Leu Ser Ala Leu Val Thr Pro			
175	180	185	
gca tct gcc gat ggc ccc tgt cca aac tgg agc aca gcc tgg ggc ccc			868
Ala Ser Ala Asp Gly Pro Cys Pro Asn Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro			
190	195	200	
tgc tca acc acc tgt ggg ttg ggc ata gcc acc cga gta tcc aac cag			916
Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln			
205	210	215	220
aac cga ttc tgc caa ctg gag atc cag cgt cgc ctg tgt ctg tcc aga			964
Asn Arg Phe Cys Gln Leu Glu Ile Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg			
225	230	235	
ccc tgc ctg gca tcc agg agc cac ggc tca tgg aac agt gcc ttc tag			1012
Pro Cys Leu Ala Ser Arg Ser His Gly Ser Trp Asn Ser Ala Phe			
240	245	250	
agccattgcg gggatgtgga tacagggcct gccattctca gcaaagtcc ctaggaccag			1072
gccctggact gatggtagat gcccctctcc atgctcttgg ctgcagttaa ctgtcctggg			1132
tggattcagt gtccagagcc tctgagcgat ccctgctctg tctgaggtgg gggaagcagg			1192
tgaccagctc catttctctg gattctgacc caggcttctg ggttctcctg gctagttcct			1252
caaaacttcc ctgtatgaaa aggacaacca aaaggacctt taaagctaag ctgtactggg			1312
caagcctggc caccatgctg gggatagtga cagtaatagg taccaggcag cagattgcct			1372
gaaacatcca ggtcccttct tggacttcta tgtgcttgtc ccaaagatta tgggtgacct			1432
tgtaagtgtg cttttcctga tctgagaaca ccctgcccgg ctgggaagaa ttttctggga			1492
acatgaagag atggaatcac actattctta agagcgtttg ccaagtccag gaacttgacc			1552
tttgatattg taaaaataca catctcttaa atgctcacia agcaagaggc tccacacttc			1612
tggcaggcca gggcctttct cttcagcatg agagagacaa ggaacagtag agtacctcc			1672
tctggaggac tggcccggtc tggaataaac acccaaatac agtgtggaaa aaaaaaaaaa			1732
aa			1734

<211> 251
<212> PRT ...
<213> Mouse

<400> 4

Met Arg Gly Asn Pro Leu Ile His Leu Leu Ala Ile Ser Phe Leu Cys
1 5 10 15

Ile Leu Ser Met Val Tyr Ser Gln Leu Cys Pro Ala Pro Cys Ala Cys
20 25 30

Pro Trp Thr Pro Pro Gln Cys Pro Pro Gly Val Pro Leu Val Leu Asp
35 40 45

Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu Gly Glu Ser Cys
50 55 60

Asp His Leu His Val Cys Asp Pro Ser Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro
65 70 75 80

Gly Ala Gly Pro Ser Gly Arg Gly Ala Val Cys Leu Phe Glu Glu Asp
85 90 95

Asp Gly Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Arg Tyr Leu Asp Gly Glu Thr
100 105 110

Phe Lys Pro Asn Cys Arg Val Leu Cys Arg Cys Asp Asp Gly Gly Phe
115 120 125

Thr Cys Leu Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp
130 135 140

Cys Pro Arg Pro Arg Arg Ile Gln Val Pro Gly Arg Cys Cys Pro Glu
145 150 155 160

Trp Val Cys Asp Gln Ala Val Met Gln Pro Ala Ile Gln Pro Ser Ser
165 170 175

Ala Gln Gly His Gln Leu Ser Ala Leu Val Thr Pro Ala Ser Ala Asp
180 185 190

Gly Pro Cys Pro Asn Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro Cys Ser Thr Thr
195 200 205

Cys Gly Leu Gly Ile Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln Asn Arg Phe Cys
210 215 220

Gln Leu Glu Ile Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg Pro Cys Leu Ala
225 230 235 240

Ser Arg Ser His Gly Ser Trp Asn Ser Ala Phe
245 250

<210> 5
<211> 3548
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (88)..(2190)
<223>

<400> 5
actggaccgc ccctcgaccc gggctgtgct ttgggtgttct taagtcgtgc cgcgtgcgca 60

acggtagtga cgcgtttttac ccggagc atg gcg gat acc ggc ttg cgc cgc gtg 114
Met Ala Asp Thr Gly Leu Arg Arg Val
1 5

gtt ccc agc gac ctt tat ccc ctt gtg ctc aga ttt ctg cgg gat agc 162
Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro Leu Val Leu Arg Phe Leu Arg Asp Ser
10 15 20 25

caa ctc tcg gag gtg gcc agt aaa ttt gca aaa gcg acc ggc gct aca 210
Gln Leu Ser Glu Val Ala Ser Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr
30 35 40

cag cag gac gcc aat gcc tcg tcc ctc ttg gac atc tat agc ttc tgg 258
Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp
45 50 55

ctc aag tcc acc aaa gcc cca aag gtg aag tta cag tca aat gga cca 306

Leu	Lys	Ser	Thr	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Lys	Leu	Gln	Ser	Asn	Gly	Pro	
		60					65					70				
gtg	acc	aag	aag	gct	aag	aaa	gag	act	tca	tcc	agt	gac	agc	agt	gag	354
Val	Thr	Lys	Lys	Ala	Lys	Lys	Glu	Thr	Ser	Ser	Ser	Asp	Ser	Ser	Glu	
	75					80				85						
gac	agc	agt	gag	gac	gag	gac	aaa	aaa	gcc	cag	gga	ctt	ccc	aca	cag	402
Asp	Ser	Ser	Glu	Asp	Glu	Asp	Lys	Lys	Ala	Gln	Gly	Leu	Pro	Thr	Gln	
90					95				100					105		
aag	gct	gcc	gca	cag	gtc	aag	cga	gcc	agt	gtg	cct	cag	cat	gct	gga	450
Lys	Ala	Ala	Ala	Gln	Val	Lys	Arg	Ala	Ser	Val	Pro	Gln	His	Ala	Gly	
				110				115						120		
aag	gca	gca	gcc	aaa	gct	tca	gag	agc	agc	agt	agt	gaa	gaa	tcc	agt	498
Lys	Ala	Ala	Ala	Lys	Ala	Ser	Glu	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Ser	
			125					130					135			
gag	gaa	gag	gaa	gag	gac	aaa	aag	aaa	aag	cct	gtc	cag	aag	gca	gct	546
Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Lys	Lys	Lys	Lys	Pro	Val	Gln	Lys	Ala	Ala	
		140					145				150					
aag	ccc	caa	gcc	aag	gca	gtc	aga	cct	cct	gcg	aag	aag	gca	gag	agc	594
Lys	Pro	Gln	Ala	Lys	Ala	Val	Arg	Pro	Pro	Ala	Lys	Lys	Ala	Glu	Ser	
	155					160				165						
tct	gag	tcg	gac	tca	gac	tcg	gat	tcg	gac	tcc	agc	tca	gag	gaa	gaa	642
Ser	Glu	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Glu	
170					175					180					185	
aca	cca	cag	acc	cag	aag	cca	aag	gca	gct	gtg	gca	gca	aaa	gct	cag	690
Thr	Pro	Gln	Thr	Gln	Lys	Pro	Lys	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Lys	Ala	Gln	
				190					195					200		
act	aaa	gcc	gaa	gcc	aaa	cca	ggt	aca	cca	gcg	aaa	gca	cag	cct	aag	738
Thr	Lys	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Lys	Ala	Gln	Pro	Lys	
		205						210					215			
gta	gcc	aat	ggc	aaa	gca	gcc	gcc	agc	agc	agc	agc	agc	agc	agc	agc	786
Val	Ala	Asn	Gly	Lys	Ala	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	
		220					225					230				
gat	gac	tca	gag	gaa	gag	aag	aag	gca	gct	gca	cct	ccc	aag	aag	act	834
Asp	Asp	Ser	Glu	Glu	Glu	Lys	Lys	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Lys	Lys	Thr	
	235					240					245					
gta	cca	aaa	aag	caa	gtc	gtg	gcc	aag	gcc	cca	gtg	aaa	gta	gct	gcc	882
Val	Pro	Lys	Lys	Gln	Val	Val	Ala	Lys	Ala	Pro	Val	Lys	Val	Ala	Ala	
250					255					260					265	

gcc ccc acc cag aag agc tcc agc agt gag gat tct tcc agt gaa gag Ala Pro Thr Gln Lys Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser Glu Glu 270 275 280	930
gag gag gga cag aga caa ccc atg aag aaa aaa gca ggt ccc tac agt Glu Glu Gly Gln Arg Gln Pro Met Lys Lys Lys Ala Gly Pro Tyr Ser 285 290 295	978
tca gtt cca cca ccc tct gtt cct tta cca aag aag tcc ccg gga acc Ser Val Pro Pro Pro Ser Val Pro Leu Pro Lys Lys Ser Pro Gly Thr 300 305 310	1026
cag gct cca aag aaa gct gct gcg cag aca cag cct gca gac agc agt Gln Ala Pro Lys Lys Ala Ala Ala Gln Thr Gln Pro Ala Asp Ser Ser 315 320 325	1074
gac gac agc agt gac gat tct gat tca agt tct gag gaa gag aaa aaa Asp Asp Ser Ser Asp Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys 330 335 340 345	1122
cct cca gct aag acg gtc gtc tcc aag aca ccc gcc aaa gca gct cca Pro Pro Ala Lys Thr Val Val Ser Lys Thr Pro Ala Lys Ala Ala Pro 350 355 360	1170
gtg aag aag aaa gca gaa agc tct tca gac agc tcg gat tct gac agt Val Lys Lys Lys Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser 365 370 375	1218
tct gag gat gaa gct cct gcc aag cca gtc agt aca acc aag agt ccc Ser Glu Asp Glu Ala Pro Ala Lys Pro Val Ser Thr Thr Lys Ser Pro 380 385 390	1266
aag cca gct gtc act ccg aag cca tct gca gca aag gca gtg aca act Lys Pro Ala Val Thr Pro Lys Pro Ser Ala Ala Lys Ala Val Thr Thr 395 400 405	1314
cct aag caa cct gca ggc agt aac cag aaa cct cag agc agg aag gct Pro Lys Gln Pro Ala Gly Ser Asn Gln Lys Pro Gln Ser Arg Lys Ala 410 415 420 425	1362
gac agc agc tcc agc gag gag gaa agc agc tcc agc gag gag gag gag Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu 430 435 440	1410
gcc tcc aag aaa agt gcc aca acc ccc aag gcc aag gtg act gct aaa Ala Ser Lys Lys Ser Ala Thr Thr Pro Lys Ala Lys Val Thr Ala Lys 445 450 455	1458
gca gca ccc gcc aaa cag gcc cct cag gct gct ggg gac agc agc tct	1506

Ala Ala Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln Ala Ala Gly Asp Ser Ser Ser	
460 465 470	
gac tca gat agt tcc agc agt gaa gag gag gag aag act cct aag ccc	1554
Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Lys Thr Pro Lys Pro	
475 480 485	
cca gct aag aag aag gca gca ggt gga gcc gtt tct aca cca gcc cct	1602
Pro Ala Lys Lys Lys Ala Ala Gly Gly Ala Val Ser Thr Pro Ala Pro	
490 495 500 505	
ggg aag aaa gca gag gcc aag agc agc agc agc agc agc agc agc agc	1650
Gly Lys Lys Ala Glu Ala Lys Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser	
510 515 520	
tcc gaa gat tcc agt gaa gag gag aaa aaa aag aag ccc aaa gct act	1698
Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys Lys Lys Pro Lys Ala Thr	
525 530 535	
acc cct aaa ata cag gca agc aag gcc aat ggc act cca gct tct ctg	1746
Thr Pro Lys Ile Gln Ala Ser Lys Ala Asn Gly Thr Pro Ala Ser Leu	
540 545 550	
aat gga aaa gca gcc aag gaa agt gag gag gaa gag gag gag gaa gaa	1794
Asn Gly Lys Ala Ala Lys Glu Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu	
555 560 565	
aca gaa gag aag aaa aag gca gct ggg acc aag cca ggt tca ggc aaa	1842
Thr Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Gly Thr Lys Pro Gly Ser Gly Lys	
570 575 580 585	
aaa cgg aag cag aat gag acc gca gat gaa gca aca act cct caa gct	1890
Lys Arg Lys Gln Asn Glu Thr Ala Asp Glu Ala Thr Thr Pro Gln Ala	
590 595 600	
aag aaa gtt aag ctc gag acc ccc aat acg ttt cca aaa agg aag aag	1938
Lys Lys Val Lys Leu Glu Thr Pro Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys	
605 610 615	
gga gaa aga agg gcg tct tcc cct ttc cga agg gtc agg gag gag gag	1986
Gly Glu Arg Arg Ala Ser Ser Pro Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu	
620 625 630	
att gag gtg gac tct cga gtg gcg gac aat tcc ttt gat gcc aag cga	2034
Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg	
635 640 645	
ggt gca gct gga gac tgg ggg gag cga gcc aat cag gtt ctg aag ttc	2082
Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe	
650 655 660 665	

acc aaa ggc aag tcc ttc cgg cat gaa aaa acg aag aag aag cga ggc 2130
 Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His Glu Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly
 670 675 680

agc tac cgg gga ggc tcc atc tct gtc cag gtc aat tcc gtc aaa ttc 2178
 Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser Val Gln Val Asn Ser Val Lys Phe
 685 690 695

gac agc gag tga cacgtgggtca tcctttggca aaggaagggt gattttggga 2230
 Asp Ser Glu
 700

gactggcact caactccagt ggacccagaa actccgtgtt aggagacagt tgtgacaagg 2290

acgggtgtgga gcaggtcctg aggtgtgtca gcctgcagtc ctctcaggct cctttttctg 2350

gacagctgaa tatcaaggac aaaaaggatt ttttttttta aagaaacca ttcagttgtc 2410

aattgccttc ctgttctgtg ggtcttcata ctgagagatt tgtatatatt atattaaatc 2470

atgtcataca gatttttgtt gtgattttca gagatgactt ccacagatta aagtcttagc 2530

tgttgcctaa ggcaaagcaa aacaacacat ggtaataatt ttcctactg gaggattctc 2590

tttatgtgaa agccctgggtg ggcaatgaca taagtcttgt gatgattgtc tgctaagcat 2650

actctgtgct catcttcac cttggggccc ggcaccaaag cttctagaag ccagcgtgga 2710

tctaccaact ttgggggata aaattgccat tcttggtgca gtaacctact aattggcagg 2770

caggattctc gagtgtgtga atgcatgca gctgtctttg tttgtttctt ggtagctgtt 2830

actgctacat gtttacagta cttttagttt taatttcgaa gtaagctttt ctgacagaca 2890

ttttgcaaca acttgactgt tgtatatatt caagttcatg gatgtatttg attcttatta 2950

acatcaagga caggctggta agtacctgca tggttgagtc actgggtcaag gaaatggaga 3010

tgacctatga accctgggtgt gaagtagata cactggatct cctgggcacc tggagcagca 3070

gcaggagaca gccaaggag gcaggagggc tctaactaag caggaccatt ttgtcttgaa 3130

gtcgggtacac aggagtaatt atgccctgtt caagttggtc ccctggactc actattagta 3190

ccttacctat aatgttactg atacagacta gccaggaggc agggaggcat agctgggtgg 3250

tagtgtgctt gcttagcatt catagaccaa gtgtgatctc tatcaccgca ggaagtaaag 3310

agcagagaga ttcttgggcc aaggagtggt attataaagc tgtaggatgt gaccattggc 3370

agtgagggca ggggtgggac gtggctggcc tggtagagaaa cggataccgg gcattgcctc 3430
ccctgtttgg tgtccacgct cacctggtaa cctgctaaaa gctgtggcag ctccttgtgg 3490
aaggctgcat ggtcaaagtt ctgtgtctta ccacaaaaca ataaagtga tggttcct 3548

<210> 6
<211> 700
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 6

Met Ala Asp Thr Gly Leu Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro
1 5 10 15

Leu Val Leu Arg Phe Leu Arg Asp Ser Gln Leu Ser Glu Val Ala Ser
20 25 30

Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser
35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Thr Lys Ala Pro
50 55 60

Lys Val Lys Leu Gln Ser Asn Gly Pro Val Thr Lys Lys Ala Lys Lys
65 70 75 80

Glu Thr Ser Ser Ser Asp Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Asp Glu Asp
85 90 95

Lys Lys Ala Gln Gly Leu Pro Thr Gln Lys Ala Ala Ala Gln Val Lys
100 105 110

Arg Ala Ser Val Pro Gln His Ala Gly Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Glu Glu Glu Glu Asp Lys
130 135 140

Lys Lys Lys Pro Val Gln Lys Ala Ala Lys Pro Gln Ala Lys Ala Val
145 150 155 160

Arg Pro Pro Ala Lys Lys Ala Glu Ser Ser Glu Ser Asp Ser Asp Ser
165 170 175

Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Thr Pro Gln Thr Gln Lys Pro
180 185 190

Lys Ala Ala Val Ala Ala Lys Ala Gln Thr Lys Ala Glu Ala Lys Pro
195 200 205

Gly Thr Pro Ala Lys Ala Gln Pro Lys Val Ala Asn Gly Lys Ala Ala
210 215 220

Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys
225 230 235 240

Lys Ala Ala Ala Pro Pro Lys Lys Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val
245 250 255

Ala Lys Ala Pro Val Lys Val Ala Ala Ala Pro Thr Gln Lys Ser Ser
260 265 270

Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Gly Gln Arg Gln Pro
275 280 285

Met Lys Lys Lys Ala Gly Pro Tyr Ser Ser Val Pro Pro Pro Ser Val
290 295 300

Pro Leu Pro Lys Lys Ser Pro Gly Thr Gln Ala Pro Lys Lys Ala Ala
305 310 315 320

Ala Gln Thr Gln Pro Ala Asp Ser Ser Asp Asp Ser Ser Asp Asp Ser
325 330 335

Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys Lys Pro Pro Ala Lys Thr Val Val

340

345

350

Ser Lys Thr Pro Ala Lys Ala Ala Pro Val Lys Lys Lys Ala Glu Ser
 355 360 365

Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Glu Asp Glu Ala Pro Ala
 370 375 380

Lys Pro Val Ser Thr Thr Lys Ser Pro Lys Pro Ala Val Thr Pro Lys
 385 390 395 400

Pro Ser Ala Ala Lys Ala Val Thr Thr Pro Lys Gln Pro Ala Gly Ser
 405 410 415

Asn Gln Lys Pro Gln Ser Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu
 420 425 430

Glu Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Glu Ala Ser Lys Lys Ser Ala Thr
 435 440 445

Thr Pro Lys Ala Lys Val Thr Ala Lys Ala Ala Pro Ala Lys Gln Ala
 450 455 460

Pro Gln Ala Ala Gly Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser
 465 470 475 480

Glu Glu Glu Glu Lys Thr Pro Lys Pro Pro Ala Lys Lys Lys Ala Ala
 485 490 495

Gly Gly Ala Val Ser Thr Pro Ala Pro Gly Lys Lys Ala Glu Ala Lys
 500 505 510

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu
 515 520 525

Glu Lys Lys Lys Lys Pro Lys Ala Thr Thr Pro Lys Ile Gln Ala Ser
 530 535 540

Lys Ala Asn Gly Thr Pro Ala Ser Leu Asn Gly Lys Ala Ala Lys Glu
545 550 555 560

Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Glu Lys Lys Lys Ala
565 570 575

Ala Gly Thr Lys Pro Gly Ser Gly Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Thr
580 585 590

Ala Asp Glu Ala Thr Thr Pro Gln Ala Lys Lys Val Lys Leu Glu Thr
595 600 605

Pro Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Arg Arg Ala Ser Ser
610 615 620

Pro Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val
625 630 635 640

Ala Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly
645 650 655

Glu Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg
660 665 670

His Glu Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile
675 680 685

Ser Val Gln Val Asn Ser Val Lys Phe Asp Ser Glu
690 695 700

<210> 7
<211> 4126
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (16)..(4050)
<223>

<400> 7

cgtgttttggc tcagc atg gcg gag atg aag agc cct acg aaa gct gag cct 51
 Met Ala Glu Met Lys Ser Pro Thr Lys Ala Glu Pro
 1 5 10

gcg act ccc gca gaa gcg gcg caa agc gac cgc cac agc ctg ctg gag 99
 Ala Thr Pro Ala Glu Ala Ala Gln Ser Asp Arg His Ser Leu Leu Glu
 15 20 25

cac agc cgc gag ttc ttg gac ttc ttc tgg gac att gcg aaa ccg gat 147
 His Ser Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Asp
 30 35 40

cag gaa acg cgg ctc cgg gcc acg gag aag ttg ttg gag tac ttg cgc 195
 Gln Glu Thr Arg Leu Arg Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg
 45 50 55 60

aca agg ccc aat gat tgc gag atg aaa tat gcc ctg aag cgc cta atc 243
 Thr Arg Pro Asn Asp Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile
 65 70 75

act ggg ctt ggg gtg ggc cga gaa gcc gct acg gcc tgc tac agc ctg 291
 Thr Gly Leu Gly Val Gly Arg Glu Ala Ala Thr Ala Cys Tyr Ser Leu
 80 85 90

gcg ctg gca cag ctg ttg cag tct ttt gaa gac atc cca ttg tgt gac 339
 Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Ile Pro Leu Cys Asp
 95 100 105

atc ctg gat cag ata caa gaa aaa tac agc cta caa gcc atg aac aag 387
 Ile Leu Asp Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Ser Leu Gln Ala Met Asn Lys
 110 115 120

gca atg atg aga cct agt ctc ttt gca aac ctt ttt gga gtg cta gcc 435
 Ala Met Met Arg Pro Ser Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala
 125 130 135 140

ctc ttt cag tca ggc cgc cta gtg aag gac aaa gag gcc ctg atg aag 483
 Leu Phe Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Lys Glu Ala Leu Met Lys
 145 150 155

tcc gtg caa ttg ctg aag atc ctg tcc caa cac ccc aac cac tta cag 531
 Ser Val Gln Leu Leu Lys Ile Leu Ser Gln His Pro Asn His Leu Gln
 160 165 170

gga cag cca ata aag gct ctg gtg gac atc ctc tct gag gtc cca gag 579
 Gly Gln Pro Ile Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Pro Glu
 175 180 185

tcc atg ttc cag gag atc ctg cca aag gtc ctc aag ggt aac atg aaa	627
Ser Met Phe Gln Glu Ile Leu Pro Lys Val Leu Lys Gly Asn Met Lys	
190 195 200	
gtg atc ctc cgc tct ccc aag tac ttg gag ctc ttc ctc ctg gct aag	675
Val Ile Leu Arg Ser Pro Lys Tyr Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Lys	
205 210 215 220	
cag agg gtg ccg aca aag ctc gag tca ctc atg ggc tcg gtt gac cta	723
Gln Arg Val Pro Thr Lys Leu Glu Ser Leu Met Gly Ser Val Asp Leu	
225 230 235	
ttc tca gaa gac aat att ccc agt ctg gtg aac atc ctg aag gtg gcc	771
Phe Ser Glu Asp Asn Ile Pro Ser Leu Val Asn Ile Leu Lys Val Ala	
240 245 250	
gcc aac tct gtc aag aag gag cac aag ctg cct aat gtg gct ctg gac	819
Ala Asn Ser Val Lys Lys Glu His Lys Leu Pro Asn Val Ala Leu Asp	
255 260 265	
ctg ctc cgc ctg gct ctc aag gag agc aga ttc gaa ctg ttc tgg aag	867
Leu Leu Arg Leu Ala Leu Lys Glu Ser Arg Phe Glu Leu Phe Trp Lys	
270 275 280	
aag gtt ttg gag gag ggg ctg ctg aag aat ccg tcc tgg aca tcc agc	915
Lys Val Leu Glu Glu Gly Leu Leu Lys Asn Pro Ser Trp Thr Ser Ser	
285 290 295 300	
tac atg tgc ttc cgc cta ctg ggt gcg tct ctg ccg ctt ctg tca gag	963
Tyr Met Cys Phe Arg Leu Leu Gly Ala Ser Leu Pro Leu Leu Ser Glu	
305 310 315	
gag cag ttg cag ttg gtg atg cga gga gac ttg atc cgc cat ttt ggg	1011
Glu Gln Leu Gln Leu Val Met Arg Gly Asp Leu Ile Arg His Phe Gly	
320 325 330	
gag aac atg gtt att tct aag ccc caa aac cta ttt aag atc atc cca	1059
Glu Asn Met Val Ile Ser Lys Pro Gln Asn Leu Phe Lys Ile Ile Pro	
335 340 345	
gag ata agt aca tac gtg ggt acc ttc cta gag ggg tgc cag gat gac	1107
Glu Ile Ser Thr Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp	
350 355 360	
cct aag cgg cag ttg act atg atg gtg gcc ttt aca acc atc acc aat	1155
Pro Lys Arg Gln Leu Thr Met Met Val Ala Phe Thr Thr Ile Thr Asn	
365 370 375 380	
caa ggt ctc cct gtc atg cct acc ttc tgg cgt gtc acg cgg ttt ttg	1203
Gln Gly Leu Pro Val Met Pro Thr Phe Trp Arg Val Thr Arg Phe Leu	

385	390	395	
aat gct gaa gcc ctg cag agc tat gtg gcc tgg ttg cgg gac atg ttc Asn Ala Glu Ala Leu Gln Ser Tyr Val Ala Trp Leu Arg Asp Met Phe 400 405 410			1251
ctg cag cct gac ctg aac tcc ttg gtt gac ttc agc act gcc aac cag Leu Gln Pro Asp Leu Asn Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Ala Asn Gln 415 420 425			1299
aag aga gct cag gac gcc tcg ttg aat gtg cct gag cga gct gta ttc Lys Arg Ala Gln Asp Ala Ser Leu Asn Val Pro Glu Arg Ala Val Phe 430 435 440			1347
cgg ctc cgg aag tgg atc atc cac cgc ctg gtc agc ctt gtg gat cat Arg Leu Arg Lys Trp Ile Ile His Arg Leu Val Ser Leu Val Asp His 445 450 455 460			1395
ttg cat ctg gag aag gat gaa gct gtg gtt gag caa ata gcc agg ttt Leu His Leu Glu Lys Asp Glu Ala Val Val Glu Gln Ile Ala Arg Phe 465 470 475			1443
tgc ttg ttc cat gcc ttc ttt aag acg aag aag gct acg ccc cag atc Cys Leu Phe His Ala Phe Phe Lys Thr Lys Lys Ala Thr Pro Gln Ile 480 485 490			1491
cca gag acg aag cag cac ttc tcc ttc cct ttg gac gac cgc aac cgt Pro Glu Thr Lys Gln His Phe Ser Phe Pro Leu Asp Asp Arg Asn Arg 495 500 505			1539
ggg gtc ttt gtc agt gcc ttc ttc agc cta ctg cag acg ctc agt gtg Gly Val Phe Val Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Val 510 515 520			1587
aag ttc agg cag aca cca gac ctg gct gaa aat ggg aag cct tgg act Lys Phe Arg Gln Thr Pro Asp Leu Ala Glu Asn Gly Lys Pro Trp Thr 525 530 535 540			1635
tac cgc ctg gtt cag ttg gca gac atg ctg ttg aac cat aac cgc aat Tyr Arg Leu Val Gln Leu Ala Asp Met Leu Leu Asn His Asn Arg Asn 545 550 555			1683
gta acc agt gtg aca tcc ttg aca aca cag cag cgt cag gcc tgg gac Val Thr Ser Val Thr Ser Leu Thr Thr Gln Gln Arg Gln Ala Trp Asp 560 565 570			1731
cag atg atg agt act ctg aag gaa tta gag gcc cgc tcc tct gag acc Gln Met Met Ser Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Ser Ser Glu Thr 575 580 585			1779

agg gcc att gcc ttc cag cac ctg ctg ctt ctg gtg ggc ctc cac atc Arg Ala Ile Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Leu Val Gly Leu His Ile 590 595 600	1827
ttc aag tcc cct gca gaa agc tgt gat gtc cta gga gac att cag act Phe Lys Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Val Leu Gly Asp Ile Gln Thr 605 610 615 620	1875
tgc atc aag aaa agc atg gag cag aat ccc cgc cga tca cgc tct aga Cys Ile Lys Lys Ser Met Glu Gln Asn Pro Arg Arg Ser Arg Ser Arg 625 630 635	1923
gcc aaa gcc tcc cag gag cca gta tgg gtg gag gtg atg gtg gag atc Ala Lys Ala Ser Gln Glu Pro Val Trp Val Glu Val Met Val Glu Ile 640 645 650	1971
ttg ctg tcc ttg ctg gct caa ccc agc aac ttg atg cgc cag gtg gtc Leu Leu Ser Leu Leu Ala Gln Pro Ser Asn Leu Met Arg Gln Val Val 655 660 665	2019
cgg agt gta ttt ggt cat atc tgt ccc cac ctt act cca cgt tgt ctg Arg Ser Val Phe Gly His Ile Cys Pro His Leu Thr Pro Arg Cys Leu 670 675 680	2067
cag cta atc ctg gct gtg ctc agc cct gtg aca aac gag gat gag gat Gln Leu Ile Leu Ala Val Leu Ser Pro Val Thr Asn Glu Asp Glu Asp 685 690 695 700	2115
gac aac gtg gtg gtc act gat gac gct gat gag aag cag ctg cag cat Asp Asn Val Val Val Thr Asp Asp Ala Asp Glu Lys Gln Leu Gln His 705 710 715	2163
gga gag gac gaa gac tca gat aat gag gac aat aag aac tca gag agt Gly Glu Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Asp Asn Lys Asn Ser Glu Ser 720 725 730	2211
gac atg gac agt gag gat ggg gaa gaa agt gaa gag gag gac cgt gac Asp Met Asp Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Arg Asp 735 740 745	2259
aaa gat gtg gac cca ggc ttc cgt caa cag ttg atg gaa gtg tta aaa Lys Asp Val Asp Pro Gly Phe Arg Gln Gln Leu Met Glu Val Leu Lys 750 755 760	2307
gct ggg aat gca ttg ggt gga gtg gac aac gag gag gag gag gag ctt Ala Gly Asn Ala Leu Gly Gly Val Asp Asn Glu Glu Glu Glu Glu Leu 765 770 775 780	2355
ggg gat gag gcc atg atg gcc ctg gac cag aac ctg gcc agc cta ttt Gly Asp Glu Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Asn Leu Ala Ser Leu Phe	2403

785	790	795	
aaa gag cag aag atg cgc atc cag gcc cgg aat gag gag aaa aac aag Lys Glu Gln Lys Met Arg Ile Gln Ala Arg Asn Glu Glu Lys Asn Lys 800 805 810			2451
cta cag aag gag aag aag ctc cga cgg gac ttc caa atc agg gca cta Leu Gln Lys Glu Lys Lys Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Ala Leu 815 820 825			2499
gac ctg atc gag gtg ctg gtg acc aag cag cct gag cac ccc ctg atc Asp Leu Ile Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu His Pro Leu Ile 830 835 840			2547
ctg gaa cta ctt gag cca ctg ctg aac gtg atc cag cac agc atg cgc Leu Glu Leu Leu Glu Pro Leu Leu Asn Val Ile Gln His Ser Met Arg 845 850 855 860			2595
agc aaa ggc tcc acc aag cag gag cag gac ctc ctg cac aag acc gcc Ser Lys Gly Ser Thr Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala 865 870 875			2643
cgc atc ttc atg cac cac ctg tgt cgt gcc cgc cgc tac tgc cac gag Arg Ile Phe Met His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Glu 880 885 890			2691
gtg ggg ccg tgt gca gag gct ctg cat gcc cag gtg gag agg ctt gtg Val Gly Pro Cys Ala Glu Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val 895 900 905			2739
cag cag gct ggc agc cag gct gat gcc tct gtc gcc cta tac tat ttc Gln Gln Ala Gly Ser Gln Ala Asp Ala Ser Val Ala Leu Tyr Tyr Phe 910 915 920			2787
aat gcc tct ctg tac ctg ctg cga gtc ctc aag ggc aac acc aat aag Asn Ala Ser Leu Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Asn Lys 925 930 935 940			2835
agg cac caa gat ggt cat aag tta cac gga gct gac aca gag gac tca Arg His Gln Asp Gly His Lys Leu His Gly Ala Asp Thr Glu Asp Ser 945 950 955			2883
gag gac cag gct gct aac tgc tta gac ttg gac ttt gtg acc cgg gtg Glu Asp Gln Ala Ala Asn Cys Leu Asp Leu Asp Phe Val Thr Arg Val 960 965 970			2931
tat tca gca tca ctg gaa tct ctt ctg acc aag cgt aac agc tca ctt Tyr Ser Ala Ser Leu Glu Ser Leu Leu Thr Lys Arg Asn Ser Ser Leu 975 980 985			2979

acg gtc ccc atg ttc ctc agc ctc ttc tcc aga tac cca gtg atc tgt 3027
 Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg Tyr Pro Val Ile Cys
 990 995 1000

aag aac ctg ctt ccc gtc ctg gct cag cat gtg gct ggc cca tct 3072
 Lys Asn Leu Leu Pro Val Leu Ala Gln His Val Ala Gly Pro Ser
 1005 1010 1015

cgg ccc cgc cat cag gcc cag gca tgc ctg atg ctc cag aag act 3117
 Arg Pro Arg His Gln Ala Gln Ala Cys Leu Met Leu Gln Lys Thr
 1020 1025 1030

ctg tct gca cga gag ctg aga gtc tgt ttt gag gat cct gag tgg 3162
 Leu Ser Ala Arg Glu Leu Arg Val Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp
 1035 1040 1045

gag cag ctg att acc caa ctc ttg gga aag gcc acc cag acc ctg 3207
 Glu Gln Leu Ile Thr Gln Leu Leu Gly Lys Ala Thr Gln Thr Leu
 1050 1055 1060

cag act ctt ggg gag gca cag agc aag ggg gag cac cag aag gag 3252
 Gln Thr Leu Gly Glu Ala Gln Ser Lys Gly Glu His Gln Lys Glu
 1065 1070 1075

cta tcc atc ttg gag ctg ctg aac act ctg ttg agg aca gtc aat 3297
 Leu Ser Ile Leu Glu Leu Leu Asn Thr Leu Leu Arg Thr Val Asn
 1080 1085 1090

cac gag aag ctg tct gtg gac ctc act gct ccc ttg ggc gtg ctt 3342
 His Glu Lys Leu Ser Val Asp Leu Thr Ala Pro Leu Gly Val Leu
 1095 1100 1105

cag agc aag caa cag aag ctg cag caa agc ctg cag cag ggg aat 3387
 Gln Ser Lys Gln Gln Lys Leu Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Asn
 1110 1115 1120

cac tca tct ggc tcc aat cgc ctc tat gat ctc tac tgg cag gcc 3432
 His Ser Ser Gly Ser Asn Arg Leu Tyr Asp Leu Tyr Trp Gln Ala
 1125 1130 1135

atg agg atg cta gga gtc caa cgt cca aag tca gaa aag aag aat 3477
 Met Arg Met Leu Gly Val Gln Arg Pro Lys Ser Glu Lys Lys Asn
 1140 1145 1150

gcc aag gat att cct agt gac acc cag agc ccc gtc agc aca aag 3522
 Ala Lys Asp Ile Pro Ser Asp Thr Gln Ser Pro Val Ser Thr Lys
 1155 1160 1165

cgg aag aaa aag gga ttc ttg cca gag acc aag aag cga aag aaa 3567
 Arg Lys Lys Lys Gly Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys

1170	1175	1180	
ctt aaa tct gag ggc acc aca cca gaa aag aat gct gcg tca cag			3612
Leu Lys Ser Glu Gly Thr Thr Pro Glu Lys Asn Ala Ala Ser Gln			
1185	1190	1195	
cag gat gca gtg aca gag ggt gcc atg cct gct gcc act ggt aaa			3657
Gln Asp Ala Val Thr Glu Gly Ala Met Pro Ala Ala Thr Gly Lys			
1200	1205	1210	
gac cag ccc ccc agc aca ggc aag aag aaa agg aag agg gta aag			3702
Asp Gln Pro Pro Ser Thr Gly Lys Lys Lys Arg Lys Arg Val Lys			
1215	1220	1225	
gcc agc acc cca tcc cag gtg aat ggg ata act ggg gcc aag agt			3747
Ala Ser Thr Pro Ser Gln Val Asn Gly Ile Thr Gly Ala Lys Ser			
1230	1235	1240	
cca gct ccc agt aac ccc acc cta agc ccc agc acc cct gcc aag			3792
Pro Ala Pro Ser Asn Pro Thr Leu Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys			
1245	1250	1255	
acc cca aaa ctg cag aag aaa aaa gag aag ctg tca cag gtg aat			3837
Thr Pro Lys Leu Gln Lys Lys Lys Glu Lys Leu Ser Gln Val Asn			
1260	1265	1270	
gga gcc act cct gtg tcc ccc ata gag cct gaa agc aaa aag cat			3882
Gly Ala Thr Pro Val Ser Pro Ile Glu Pro Glu Ser Lys Lys His			
1275	1280	1285	
cat cag gag gca ctc agc aca aag gag gtc ata aga aag tcc ccc			3927
His Gln Glu Ala Leu Ser Thr Lys Glu Val Ile Arg Lys Ser Pro			
1290	1295	1300	
cac ccc cag tct gcc ctg cca aag aaa aga gca agg ctg tct ctg			3972
His Pro Gln Ser Ala Leu Pro Lys Lys Arg Ala Arg Leu Ser Leu			
1305	1310	1315	
gtg agc agg agc ccc agc ctg tta cag agt ggg gtc aag aaa agg			4017
Val Ser Arg Ser Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Lys Lys Arg			
1320	1325	1330	
aga gtg gcc agc agg aga gtg cag aca cct tga gtgtgtatag			4060
Arg Val Ala Ser Arg Arg Val Gln Thr Pro			
1335	1340		
tctgtttccc tgccctagag actcctattt tttcaccaat attttaataa acaatccatg			4120
atgcta			4126

<210> 8
 <211> 1344
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 8

Met Ala Glu Met Lys Ser Pro Thr Lys Ala Glu Pro Ala Thr Pro Ala
 1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Ser Asp Arg His Ser Leu Leu Glu His Ser Arg Glu
 20 25 30

Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Asp Gln Glu Thr Arg
 35 40 45

Leu Arg Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg Thr Arg Pro Asn
 50 55 60

Asp Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly Leu Gly
 65 70 75 80

Val Gly Arg Glu Ala Ala Thr Ala Cys Tyr Ser Leu Ala Leu Ala Gln
 85 90 95

Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Ile Pro Leu Cys Asp Ile Leu Asp Gln
 100 105 110

Ile Gln Glu Lys Tyr Ser Leu Gln Ala Met Asn Lys Ala Met Met Arg
 115 120 125

Pro Ser Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe Gln Ser
 130 135 140

Gly Arg Leu Val Lys Asp Lys Glu Ala Leu Met Lys Ser Val Gln Leu
 145 150 155 160

Leu Lys Ile Leu Ser Gln His Pro Asn His Leu Gln Gly Gln Pro Ile
 165 170 175

Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Pro Glu Ser Met Phe Gln
180 185 190

Glu Ile Leu Pro Lys Val Leu Lys Gly Asn Met Lys Val Ile Leu Arg
195 200 205

Ser Pro Lys Tyr Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Lys Gln Arg Val Pro
210 215 220

Thr Lys Leu Glu Ser Leu Met Gly Ser Val Asp Leu Phe Ser Glu Asp
225 230 235 240

Asn Ile Pro Ser Leu Val Asn Ile Leu Lys Val Ala Ala Asn Ser Val
245 250 255

Lys Lys Glu His Lys Leu Pro Asn Val Ala Leu Asp Leu Leu Arg Leu
260 265 270

Ala Leu Lys Glu Ser Arg Phe Glu Leu Phe Trp Lys Lys Val Leu Glu
275 280 285

Glu Gly Leu Leu Lys Asn Pro Ser Trp Thr Ser Ser Tyr Met Cys Phe
290 295 300

Arg Leu Leu Gly Ala Ser Leu Pro Leu Leu Ser Glu Glu Gln Leu Gln
305 310 315 320

Leu Val Met Arg Gly Asp Leu Ile Arg His Phe Gly Glu Asn Met Val
325 330 335

Ile Ser Lys Pro Gln Asn Leu Phe Lys Ile Ile Pro Glu Ile Ser Thr
340 345 350

Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp Pro Lys Arg Gln
355 360 365

Leu Thr Met Met Val Ala Phe Thr Thr Ile Thr Asn Gln Gly Leu Pro
 370 375 380

Val Met Pro Thr Phe Trp Arg Val Thr Arg Phe Leu Asn Ala Glu Ala
 385 390 395 400

Leu Gln Ser Tyr Val Ala Trp Leu Arg Asp Met Phe Leu Gln Pro Asp
 405 410 415

Leu Asn Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Ala Asn Gln Lys Arg Ala Gln
 420 425 430

Asp Ala Ser Leu Asn Val Pro Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu Arg Lys
 435 440 445

Trp Ile Ile His Arg Leu Val Ser Leu Val Asp His Leu His Leu Glu
 450 455 460

Lys Asp Glu Ala Val Val Glu Gln Ile Ala Arg Phe Cys Leu Phe His
 465 470 475 480

Ala Phe Phe Lys Thr Lys Lys Ala Thr Pro Gln Ile Pro Glu Thr Lys
 485 490 495

Gln His Phe Ser Phe Pro Leu Asp Asp Arg Asn Arg Gly Val Phe Val
 500 505 510

Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Val Lys Phe Arg Gln
 515 520 525

Thr Pro Asp Leu Ala Glu Asn Gly Lys Pro Trp Thr Tyr Arg Leu Val
 530 535 540

Gln Leu Ala Asp Met Leu Leu Asn His Asn Arg Asn Val Thr Ser Val
 545 550 555 560

Thr Ser Leu Thr Thr Gln Gln Arg Gln Ala Trp Asp Gln Met Met Ser
 565 570 575

Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala Arg Ser Ser Glu Thr Arg Ala Ile Ala
580 585 590

Phe Gln His Leu Leu Leu Leu Val Gly Leu His Ile Phe Lys Ser Pro
595 600 605

Ala Glu Ser Cys Asp Val Leu Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile Lys Lys
610 615 620

Ser Met Glu Gln Asn Pro Arg Arg Ser Arg Ser Arg Ala Lys Ala Ser
625 630 635 640

Gln Glu Pro Val Trp Val Glu Val Met Val Glu Ile Leu Leu Ser Leu
645 650 655

Leu Ala Gln Pro Ser Asn Leu Met Arg Gln Val Val Arg Ser Val Phe
660 665 670

Gly His Ile Cys Pro His Leu Thr Pro Arg Cys Leu Gln Leu Ile Leu
675 680 685

Ala Val Leu Ser Pro Val Thr Asn Glu Asp Glu Asp Asp Asn Val Val
690 695 700

Val Thr Asp Asp Ala Asp Glu Lys Gln Leu Gln His Gly Glu Asp Glu
705 710 715 720

Asp Ser Asp Asn Glu Asp Asn Lys Asn Ser Glu Ser Asp Met Asp Ser
725 730 735

Glu Asp Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Arg Asp Lys Asp Val Asp
740 745 750

Pro Gly Phe Arg Gln Gln Leu Met Glu Val Leu Lys Ala Gly Asn Ala
755 760 765

Leu Gly Gly Val Asp Asn Glu Glu Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu Ala
770 775 780

Met Met Ala Leu Asp Gln Asn Leu Ala Ser Leu Phe Lys Glu Gln Lys
785 790 795 800

Met Arg Ile Gln Ala Arg Asn Glu Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys Glu
805 810 815

Lys Lys Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Ala Leu Asp Leu Ile Glu
820 825 830

Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu His Pro Leu Ile Leu Glu Leu Leu
835 840 845

Glu Pro Leu Leu Asn Val Ile Gln His Ser Met Arg Ser Lys Gly Ser
850 855 860

Thr Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala Arg Ile Phe Met
865 870 875 880

His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Glu Val Gly Pro Cys
885 890 895

Ala Glu Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly
900 905 910

Ser Gln Ala Asp Ala Ser Val Ala Leu Tyr Tyr Phe Asn Ala Ser Leu
915 920 925

Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Asn Lys Arg His Gln Asp
930 935 940

Gly His Lys Leu His Gly Ala Asp Thr Glu Asp Ser Glu Asp Gln Ala
945 950 955 960

Ala Asn Cys Leu Asp Leu Asp Phe Val Thr Arg Val Tyr Ser Ala Ser
965 970 975

Leu Glu Ser Leu Leu Thr Lys Arg Asn Ser Ser Leu Thr Val Pro Met
980 985 990

Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg Tyr Pro Val Ile Cys Lys Asn Leu Leu
995 1000 1005

Pro Val Leu Ala Gln His Val Ala Gly Pro Ser Arg Pro Arg His
1010 1015 1020

Gln Ala Gln Ala Cys Leu Met Leu Gln Lys Thr Leu Ser Ala Arg
1025 1030 1035

Glu Leu Arg Val Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp Glu Gln Leu Ile
1040 1045 1050

Thr Gln Leu Leu Gly Lys Ala Thr Gln Thr Leu Gln Thr Leu Gly
1055 1060 1065

Glu Ala Gln Ser Lys Gly Glu His Gln Lys Glu Leu Ser Ile Leu
1070 1075 1080

Glu Leu Leu Asn Thr Leu Leu Arg Thr Val Asn His Glu Lys Leu
1085 1090 1095

Ser Val Asp Leu Thr Ala Pro Leu Gly Val Leu Gln Ser Lys Gln
1100 1105 1110

Gln Lys Leu Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Asn His Ser Ser Gly
1115 1120 1125

Ser Asn Arg Leu Tyr Asp Leu Tyr Trp Gln Ala Met Arg Met Leu
1130 1135 1140

Gly Val Gln Arg Pro Lys Ser Glu Lys Lys Asn Ala Lys Asp Ile
1145 1150 1155

Pro Ser Asp Thr Gln Ser Pro Val Ser Thr Lys Arg Lys Lys Lys
1160 1165 1170

Gly Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys Leu Lys Ser Glu
1175 1180 1185

Gly Thr Thr Pro Glu Lys Asn Ala Ala Ser Gln Gln Asp Ala Val
1190 1195 1200

Thr Glu Gly Ala Met Pro Ala Ala Thr Gly Lys Asp Gln Pro Pro
1205 1210 1215

Ser Thr Gly Lys Lys Lys Arg Lys Arg Val Lys Ala Ser Thr Pro
1220 1225 1230

Ser Gln Val Asn Gly Ile Thr Gly Ala Lys Ser Pro Ala Pro Ser
1235 1240 1245

Asn Pro Thr Leu Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys Thr Pro Lys Leu
1250 1255 1260

Gln Lys Lys Lys Glu Lys Leu Ser Gln Val Asn Gly Ala Thr Pro
1265 1270 1275

Val Ser Pro Ile Glu Pro Glu Ser Lys Lys His His Gln Glu Ala
1280 1285 1290

Leu Ser Thr Lys Glu Val Ile Arg Lys Ser Pro His Pro Gln Ser
1295 1300 1305

Ala Leu Pro Lys Lys Arg Ala Arg Leu Ser Leu Val Ser Arg Ser
1310 1315 1320

Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Lys Lys Arg Arg Val Ala Ser
1325 1330 1335

Arg Arg Val Gln Thr Pro
1340

<210> 9
 <211> 2851
 <212> DNA
 <213> Mouse

<220>
 <221> CDS
 <222> (76)..(2349)
 <223>

<400> 9
 acgcgggggg aagtgcagcg tgcgtgcggt ttggtgggtc gctgtgtgcg ctccgcgtgt 60
 gcagccgcgt gggcc atg ggg cgg cgg gcg cgg ggc cgg cgg ttc cag cag 111
 Met Gly Arg Arg Ala Arg Gly Arg Arg Phe Gln Gln
 1 5 10
 ccg ccg cag cct gag ggc gag gaa gac gcc agc gac ggc ggc aga aag 159
 Pro Pro Gln Pro Glu Gly Glu Glu Asp Ala Ser Asp Gly Gly Arg Lys
 15 20 25
 cga ggc cag gcg ggc tgg gaa ggt ggc tat ccc gag atc gta aag gag 207
 Arg Gly Gln Ala Gly Trp Glu Gly Gly Tyr Pro Glu Ile Val Lys Glu
 30 35 40
 aac aag ctc ttc gag cac tac tat cag gaa ctc aag atc gtg cca gag 255
 Asn Lys Leu Phe Glu His Tyr Tyr Gln Glu Leu Lys Ile Val Pro Glu
 45 50 55 60
 gga gaa tgg gac caa ttc atg gag tca ctc cga gaa cct ctc cca gcc 303
 Gly Glu Trp Asp Gln Phe Met Glu Ser Leu Arg Glu Pro Leu Pro Ala
 65 70 75
 aca ctg aga atc act ggg tac aaa agc cat gcc aaa gag att ctc cat 351
 Thr Leu Arg Ile Thr Gly Tyr Lys Ser His Ala Lys Glu Ile Leu His
 80 85 90
 tgc ttg aag aac aag tac ttt aag gag ttg gag gac ctg gaa gta gat 399
 Cys Leu Lys Asn Lys Tyr Phe Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu Val Asp
 95 100 105
 gga cag aaa gtt gaa gtt cca caa cca cta agc tgg tac cct gaa gaa 447
 Gly Gln Lys Val Glu Val Pro Gln Pro Leu Ser Trp Tyr Pro Glu Glu
 110 115 120
 ctt gcc tgg cat aca aac tta agt cgg aaa atc ttg agg aag tcc ccg 495
 Leu Ala Trp His Thr Asn Leu Ser Arg Lys Ile Leu Arg Lys Ser Pro
 125 130 135 140

ttg ttg gca aag ttc cat cag ttc ctg gtc agc gag act gag tct gga	543
Leu Leu Ala Lys Phe His Gln Phe Leu Val Ser Glu Thr Glu Ser Gly	
145 150 155	
aac atc agc cgc cag gag gct gtc agc atg atc ccc cca ctg ctg ctc	591
Asn Ile Ser Arg Gln Glu Ala Val Ser Met Ile Pro Pro Leu Leu Leu	
160 165 170	
aac gtg gag cca cac cat aag atc tta gac atg tgt gca gcc cct gga	639
Asn Val Glu Pro His His Lys Ile Leu Asp Met Cys Ala Ala Pro Gly	
175 180 185	
tcc aag acc aca cag tta att gaa atg ttg cat gca gac atg agt gtg	687
Ser Lys Thr Thr Gln Leu Ile Glu Met Leu His Ala Asp Met Ser Val	
190 195 200	
ccc ttt cca gag gga ttt gta atc gca aat gac gtg gac aac aag cgc	735
Pro Phe Pro Glu Gly Phe Val Ile Ala Asn Asp Val Asp Asn Lys Arg	
205 210 215 220	
tgc tat ctg ctc gtc cat cag gcc aaa agg ttg agc agt ccc tgc atc	783
Cys Tyr Leu Leu Val His Gln Ala Lys Arg Leu Ser Ser Pro Cys Ile	
225 230 235	
atg gtg gta aac cat gac gca tcc agc ata cct aga ctt aca gta gat	831
Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Thr Val Asp	
240 245 250	
gtg gac gga agg aaa gag att ctc ttc tat gat cga att tta tgt gat	879
Val Asp Gly Arg Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp	
255 260 265	
gtc cct tgc agt ggc gat ggc aca atg aga aaa aac att gat gtc tgg	927
Val Pro Cys Ser Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp	
270 275 280	
aag aaa tgg aca acc tta aac agc ttg cag ctc cat ggc ctg cag ctt	975
Lys Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu	
285 290 295 300	
cgg att gca act cga ggt gct gag cag ctg gcg gaa ggt ggc agg atg	1023
Arg Ile Ala Thr Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Met	
305 310 315	
gtg tat tcc acg tgt tcc ttg aac ccc gtg gag gat gaa gca gtg atc	1071
Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro Val Glu Asp Glu Ala Val Ile	
320 325 330	
gca gct ctg cta gag aag agt gaa gga gct ctt gag ctt gct gat gtg	1119

Ala Ala Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val	
335 340 345	
tct gct gag ttg cca gga ctg aag tgg atg cct gga gtc tca cag tgg	1167
Ser Ala Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Val Ser Gln Trp	
350 355 360	
aag gtc atg act aga gac ggg cag tgg ttt gca gac tgg cat gag gtt	1215
Lys Val Met Thr Arg Asp Gly Gln Trp Phe Ala Asp Trp His Glu Val	
365 370 375 380	
ccc cag ggc agg cat aca caa atc cga cct acc atg ttc cca cca acg	1263
Pro Gln Gly Arg His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Thr	
385 390 395	
gac ctg gag aag cta cag gca atg cat cta gag cga tgc ctt cga atc	1311
Asp Leu Glu Lys Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile	
400 405 410	
ctg ccc cat cat cag aat act gga ggg ttc ttt gtg gca gta ttg gtc	1359
Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val	
415 420 425	
aag aaa gca cca atg ccg tgg aac aaa cgt cag ccc aag gtc cag aat	1407
Lys Lys Ala Pro Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Val Gln Asn	
430 435 440	
aaa tct gca gaa gcc aga gaa ccc agg gta tcc agc cat gtg gct gcc	1455
Lys Ser Ala Glu Ala Arg Glu Pro Arg Val Ser Ser His Val Ala Ala	
445 450 455 460	
aca gag gga aat ccc agt gac cag tct gag ctg gaa agt cag atg ata	1503
Thr Glu Gly Asn Pro Ser Asp Gln Ser Glu Leu Glu Ser Gln Met Ile	
465 470 475	
act gga gct ggt gac tta gaa aca gct cac aac act gag aat aca gag	1551
Thr Gly Ala Gly Asp Leu Glu Thr Ala His Asn Thr Glu Asn Thr Glu	
480 485 490	
agc aat gag aag aaa gat ggc gtg tgt ggc cct cct cca tca aag aaa	1599
Ser Asn Glu Lys Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys	
495 500 505	
atg aag ttg ttt gga ttt aaa gaa gat cca ttt gta ttc att cct gaa	1647
Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu	
510 515 520	
gat gat cct tta ttt cca cct att gag aag ttt tat gcc ttg gat cct	1695
Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro	
525 530 535 540	

tca ttc ccg agg atg aat ctg tta acc cga acc aca gaa gga aag aag	1743
Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys	
545 550 555	
cgg cag ctt tat atg gtc tcc aag gag ctg agg aat gta ctg ctg aac	1791
Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn	
560 565 570	
aac agc gag aag atg aag gtc att aac act ggg ata aaa gtc tgg tgt	1839
Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys	
575 580 585	
cga aat aac agt ggt gaa gaa ttc gat tgt gca ttc cgt ttg gca cag	1887
Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln	
590 595 600	
gag gga ata tat aca ttg tat cca ttt atc aat tca aga atc atc act	1935
Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr	
605 610 615 620	
gta tca atg gaa gac gtg aag aca ctg ttg acc cag gag aac cca ttc	1983
Val Ser Met Glu Asp Val Lys Thr Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe	
625 630 635	
ttt aga aaa ctg agc agt gag gcc tac agt caa gtc aag gac ctc gca	2031
Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Ala Tyr Ser Gln Val Lys Asp Leu Ala	
640 645 650	
aag gga agt gtt gtg ctg aag tat gag cca gat tct gcg aat cca gac	2079
Lys Gly Ser Val Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp	
655 660 665	
acc ctc cag tgc ccc atc gtg ctg tgt ggg tgg cgg gga aag gcc tct	2127
Thr Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser	
670 675 680	
att cga act ttt gtg ccc aaa aat gag cgg ctt cat tat ctc agg atg	2175
Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met	
685 690 695 700	
atg ggt ctg gag gta ctg gga gaa aag aag aaa gag gga gtc att ctt	2223
Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu	
705 710 715	
acc aat gag aat gct gcc agc cca gag cag cct gga gat gag gat gcc	2271
Thr Asn Glu Asn Ala Ala Ser Pro Glu Gln Pro Gly Asp Glu Asp Ala	
720 725 730	
aag cag aca gca caa gac ccc tgc gtc cca gac tcc gtc cct ggc tgt	2319

Lys	Gln	Thr	Ala	Gln	Asp	Pro	Cys	Val	Pro	Asp	Ser	Val	Pro	Gly	Cys	
			735				740					745				
gat gca gct gca gct gag cca tcc cgg tga aggagtcttc acacaatgaa															2369	
Asp	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	Pro	Ser	Arg								
			750				755									
ttggtaccat ccgttgttgg agatcaaacc tagaatgtcc ttagccaggg acctggaaat															2429	
gagtgggtggc cacagtctgt taggagtcgc ttttgcagag tggatacatg tttctgctgt															2489	
taaaggctaa cagcctttgc agaagttcag atcccttggt ggccagtatt gacctagtct															2549	
tctaaaacga cagtaaaagt ctacaagtct ttgggaagca gctctatcta tctatgcttt															2609	
aatactttct ggactgcaca ccagtgtgct gtgcagtcac gctgacactg aggtctcagg															2669	
tgactttctgt gcctttgtga taaagggtga gataagccat ctcagaggga aggctggtga															2729	
atcatgacag cagttttggg gaccctttgt gcttatcctg gagttgtttt aagtgggggtg															2789	
gagattgctt gggatcatgaa ataaagagct attatgatca tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa															2849	
aa															2851	

<210> 10
 <211> 757
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 10

Met	Gly	Arg	Arg	Ala	Arg	Gly	Arg	Arg	Phe	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Pro
1				5					10					15	

Glu	Gly	Glu	Glu	Asp	Ala	Ser	Asp	Gly	Gly	Arg	Lys	Arg	Gly	Gln	Ala
			20					25					30		

Gly	Trp	Glu	Gly	Gly	Tyr	Pro	Glu	Ile	Val	Lys	Glu	Asn	Lys	Leu	Phe
		35					40					45			

Glu	His	Tyr	Tyr	Gln	Glu	Leu	Lys	Ile	Val	Pro	Glu	Gly	Glu	Trp	Asp
	50					55					60				

Gln Phe Met Glu Ser Leu Arg Glu Pro Leu Pro Ala Thr Leu Arg Ile

65

70

75

80

Thr Gly Tyr Lys Ser His Ala Lys Glu Ile Leu His Cys Leu Lys Asn
85 90 95

Lys Tyr Phe Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu Val Asp Gly Gln Lys Val
100 105 110

Glu Val Pro Gln Pro Leu Ser Trp Tyr Pro Glu Glu Leu Ala Trp His
115 120 125

Thr Asn Leu Ser Arg Lys Ile Leu Arg Lys Ser Pro Leu Leu Ala Lys
130 135 140

Phe His Gln Phe Leu Val Ser Glu Thr Glu Ser Gly Asn Ile Ser Arg
145 150 155 160

Gln Glu Ala Val Ser Met Ile Pro Pro Leu Leu Leu Asn Val Glu Pro
165 170 175

His His Lys Ile Leu Asp Met Cys Ala Ala Pro Gly Ser Lys Thr Thr
180 185 190

Gln Leu Ile Glu Met Leu His Ala Asp Met Ser Val Pro Phe Pro Glu
195 200 205

Gly Phe Val Ile Ala Asn Asp Val Asp Asn Lys Arg Cys Tyr Leu Leu
210 215 220

Val His Gln Ala Lys Arg Leu Ser Ser Pro Cys Ile Met Val Val Asn
225 230 235 240

His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Thr Val Asp Val Asp Gly Arg
245 250 255

Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp Val Pro Cys Ser
260 265 270

Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp Lys Lys Trp Thr
275 280 285

Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu Arg Ile Ala Thr
290 295 300

Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Met Val Tyr Ser Thr
305 310 315 320

Cys Ser Leu Asn Pro Val Glu Asp Glu Ala Val Ile Ala Ala Leu Leu
325 330 335

Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val Ser Ala Glu Leu
340 345 350

Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Val Ser Gln Trp Lys Val Met Thr
355 360 365

Arg Asp Gly Gln Trp Phe Ala Asp Trp His Glu Val Pro Gln Gly Arg
370 375 380

His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Thr Asp Leu Glu Lys
385 390 395 400

Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile Leu Pro His His
405 410 415

Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val Lys Lys Ala Pro
420 425 430

Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Val Gln Asn Lys Ser Ala Glu
435 440 445

Ala Arg Glu Pro Arg Val Ser Ser His Val Ala Ala Thr Glu Gly Asn
450 455 460

Pro Ser Asp Gln Ser Glu Leu Glu Ser Gln Met Ile Thr Gly Ala Gly

出証特 2 0 0 4 - 3 1 0 6 7 7 5

Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser Ile Arg Thr Phe
675 680 685

Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met Met Gly Leu Glu
690 695 700

Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu Thr Asn Glu Asn
705 710 715 720

Ala Ala Ser Pro Glu Gln Pro Gly Asp Glu Asp Ala Lys Gln Thr Ala
725 730 735

Gln Asp Pro Cys Val Pro Asp Ser Val Pro Gly Cys Asp Ala Ala Ala
740 745 750

Ala Glu Pro Ser Arg
755

<210> 11
<211> 1695
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (14)..(1234)
<223>

<400> 11
acttaaggct gcc atg ggg ccc agt gct cct ctg ctg ctc ctc ttc ttt 49
Met Gly Pro Ser Ala Pro Leu Leu Leu Leu Phe Phe
1 5 10

ttg tca tgg acg gga ccc ctt cag gga cag cag cac cac ctt gtg gag 97
Leu Ser Trp Thr Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu
15 20 25

tac atg gaa cgc cga cta gct gcc tta gag gaa cgg ctg gcc caa tgc 145
Tyr Met Glu Arg Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys
30 35 40

cag gat cag agt agt cgg cat gct gcc gag ctt cgg gac ttc aaa aac 193
Gln Asp Gln Ser Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn

45	50	55	60	
aag atg ttg cct ctc ctg gag gtg gca gag aag gag cgg gag acc ctc				241
Lys Met Leu Pro Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Thr Leu				
65		70	75	
aga act gaa gca gac tcc atc tca gga aga gtg gac cgt ctt gaa agg				289
Arg Thr Glu Ala Asp Ser Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg				
80		85	90	
gag gta gac tat ctg gag aca cag aac cca gct ttg ccc tgt gta gag				337
Glu Val Asp Tyr Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu				
95		100	105	
ctg gat gag aag gtg act gga ggt cct gga gcc aaa ggc aag ggc cga				385
Leu Asp Glu Lys Val Thr Gly Gly Pro Gly Ala Lys Gly Lys Gly Arg				
110		115	120	
aga aat gag aaa tac gat atg gtg acg gac tgt agc tac aca gtc gct				433
Arg Asn Glu Lys Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Ser Tyr Thr Val Ala				
125		130	135	140
cag gtg agg tca atg aag atc ctg aag cgg ttt ggt ggt tca gct ggc				481
Gln Val Arg Ser Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Ser Ala Gly				
145		150	155	
cta tgg acc aag gat ccg ctg ggg cca gca gag aag atc tac gtg tta				529
Leu Trp Thr Lys Asp Pro Leu Gly Pro Ala Glu Lys Ile Tyr Val Leu				
160		165	170	
gac ggc acc cag aac gac acg gct ttt gtc ttc cca agg ctg cgt gac				577
Asp Gly Thr Gln Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp				
175		180	185	
ttc acc ctt gcc atg gct gcc cgg aaa gct tcc cga att cgg gtg ccc				625
Phe Thr Leu Ala Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Ile Arg Val Pro				
190		195	200	
ttc ccc tgg gta ggc acg ggg cag ctg gtg tac ggt ggc ttc ctt tat				673
Phe Pro Trp Val Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr				
205		210	215	220
tat gct cga agg cct cct gga gga cct gga ggg ggt ggt gaa ttg gag				721
Tyr Ala Arg Arg Pro Pro Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Glu Leu Glu				
225		230	235	
aac act ctg cag ctg atc aaa ttt cac ttg gca aac cga aca gtg gtg				769
Asn Thr Leu Gln Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val				
240		245	250	

gat agc tca gtg ttc cct gca gag agc ctg ata ccc ccc tac ggc ctg Asp Ser Ser Val Phe Pro Ala Glu Ser Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu 255 260 265	817
aca gca gat aca tat atc gac ctg gca gct gat gag gag ggc ctg tgg Thr Ala Asp Thr Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp 270 275 280	865
gct gtc tat gcc act cga gat gat gac agg cat ttg tgt cta gcc aag Ala Val Tyr Ala Thr Arg Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys 285 290 295 300	913
tta gac cca cag aca ctt gac aca gag cag cag tgg gac aca cca tgt Leu Asp Pro Gln Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys 305 310 315	961
ccc aga gag aac gca gag gct gcg ttt gtc atc tgt ggg acc ctg tac Pro Arg Glu Asn Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr 320 325 330	1009
gtt gtc tat aac acc cgc cct gcc agt agg gct cgt att cag tgt tcc Val Val Tyr Asn Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser 335 340 345	1057
ttc gat gcc agt ggt act ctc gcc cct gaa agg gca gca ctc tcc tat Phe Asp Ala Ser Gly Thr Leu Ala Pro Glu Arg Ala Ala Leu Ser Tyr 350 355 360	1105
ttt cca cgc cga tat ggt gcc cat gcc agc ctt cgc tat aac ccc cgt Phe Pro Arg Arg Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg 365 370 375 380	1153
gag cgc cag ctg tat gcc tgg gat gat ggc tat cag att gtc tac aaa Glu Arg Gln Leu Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys 385 390 395	1201
ttg gag atg aag aag aag gag gag gaa gtt taa gcagctagcc ttgtgctctt Leu Glu Met Lys Lys Lys Glu Glu Glu Val 400 405	1254
gattccttatg cccagacatt tatattcctg tgagctctcc tgcagttcat ccttcaaaac	1314
gaaggccagt ggtggtagct catataccct aatttctaaa ggacaaccaa attctcaagc	1374
ccctctgttt tatgcagaac tccagatcct gggtagcatt ttagaactga acagcaaaca	1434
aacaccctaa atcttcactc ctgccctatg tccacaaagt ttagttccaa actcagagcc	1494
ctgtcctttg gagagggtca accccagaca gcaggcgaca gcattcttgc cctcagtatg	1554

accgaaggga gagaactcag agacaaagct gccctccctc ccttccccct ccagtgtagg 1614
 ggagaatggg gctttcccca catcactttg tatggtaaca gtttgcatta aaaggaaaac 1674
 ccacaaaaaa aaaaaaaaaa a 1695

<210> 12
 <211> 406
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 12

Met Gly Pro Ser Ala Pro Leu Leu Leu Leu Phe Phe Leu Ser Trp Thr
 1 5 10 15

Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg
 20 25 30

Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser
 35 40 45

Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro
 50 55 60

Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Thr Leu Arg Thr Glu Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr
 85 90 95

Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Leu Asp Glu Lys
 100 105 110

Val Thr Gly Gly Pro Gly Ala Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys
 115 120 125

Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Ser Tyr Thr Val Ala Gln Val Arg Ser
 130 135 140

Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Ser Ala Gly Leu Trp Thr Lys
145 150 155 160

Asp Pro Leu Gly Pro Ala Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln
165 170 175

Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala
180 185 190

Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Ile Arg Val Pro Phe Pro Trp Val
195 200 205

Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Tyr Ala Arg Arg
210 215 220

Pro Pro Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Glu Leu Glu Asn Thr Leu Gln
225 230 235 240

Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val
245 250 255

Phe Pro Ala Glu Ser Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr
260 265 270

Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala
275 280 285

Thr Arg Asp Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln
290 295 300

Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn
305 310 315 320

Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn
325 330 335

Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser
340 345 350

Gly Thr Leu Ala Pro Glu Arg Ala Ala Leu Ser Tyr Phe Pro Arg Arg
355 360 365

Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu
370 375 380

Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Lys
385 390 395 400

Lys Lys Glu Glu Glu Val
405

<210> 13
<211> 1610
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (48)..(1193)
<223>

<400> 13
gctgggtact aggagaagcc atcatgcaca cctctactga agccagg atg ggc atg 56
Met Gly Met
1

agg gcg gca ctg aca ggc ttt gcg gtc ctg atg ctg ctc cag agc tgc 104
Arg Ala Ala Leu Thr Gly Phe Ala Val Leu Met Leu Leu Gln Ser Cys
5 10 15

tct gcg tac aag ctg gtc tgc tac ttc acc agc tgg tcc cag tac cgg 152
Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Phe Thr Ser Trp Ser Gln Tyr Arg
20 25 30 35

gaa ggc gtt gga agc ttc tta cca gac gcc atc caa cct ttc ctg tgc 200
Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu Pro Asp Ala Ile Gln Pro Phe Leu Cys
40 45 50

acc cac atc atc tac agc ttt gcc aac atc agc agc gac aac atg ctt 248
Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Ser Asp Asn Met Leu
55 60 65

agc aca tgg gag tgg aat gac gag tcg aac tat gac aag ctg aat aaa 296

Ser	Thr	Trp	Glu	Trp	Asn	Asp	Glu	Ser	Asn	Tyr	Asp	Lys	Leu	Asn	Lys	
		70					75					80				
ctg	aag	acc	aga	aac	acc	aac	ctg	aag	acc	ctc	ctg	tct	ggt	gga	ggg	344
Leu	Lys	Thr	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu	Lys	Thr	Leu	Leu	Ser	Val	Gly	Gly	
	85					90				95						
tgg	aaa	ttt	ggc	gaa	aaa	aga	ttt	tcc	gag	att	gcc	tcc	aac	act	gag	392
Trp	Lys	Phe	Gly	Glu	Lys	Arg	Phe	Ser	Glu	Ile	Ala	Ser	Asn	Thr	Glu	
100					105				110						115	
aga	cgc	act	gct	ttc	gtc	cgg	tcg	gta	gcc	cgc	ttc	ctg	cgt	tct	tat	440
Arg	Arg	Thr	Ala	Phe	Val	Arg	Ser	Val	Ala	Pro	Phe	Leu	Arg	Ser	Tyr	
				120					125					130		
ggc	ttt	gat	ggg	ctg	gat	ctc	gcc	tgg	ctc	tac	cct	cgc	tta	aga	gac	488
Gly	Phe	Asp	Gly	Leu	Asp	Leu	Ala	Trp	Leu	Tyr	Pro	Arg	Leu	Arg	Asp	
			135					140					145			
aag	cag	tat	ttc	tcc	acc	ctg	atc	aag	gaa	ctg	aat	gcg	gaa	ttc	aca	536
Lys	Gln	Tyr	Phe	Ser	Thr	Leu	Ile	Lys	Glu	Leu	Asn	Ala	Glu	Phe	Thr	
	150						155				160					
aag	gag	gtc	cag	cca	ggc	aga	gag	aaa	ctc	ctg	ctc	agc	gca	gct	ttg	584
Lys	Glu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Glu	Lys	Leu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Leu	
	165					170				175						
tca	gca	gga	aag	gtg	gcc	att	gac	act	ggc	tat	gac	atc	gcc	cag	ata	632
Ser	Ala	Gly	Lys	Val	Ala	Ile	Asp	Thr	Gly	Tyr	Asp	Ile	Ala	Gln	Ile	
180					185				190					195		
gcc	caa	cac	ctg	gat	ttt	atc	aat	ctc	atg	acc	tac	gat	ttc	cat	gga	680
Ala	Gln	His	Leu	Asp	Phe	Ile	Asn	Leu	Met	Thr	Tyr	Asp	Phe	His	Gly	
				200					205					210		
gtc	tgg	cgc	caa	atc	aca	ggc	cat	cac	agc	ccc	ctc	ttc	caa	ggc	cag	728
Val	Trp	Arg	Gln	Ile	Thr	Gly	His	His	Ser	Pro	Leu	Phe	Gln	Gly	Gln	
			215					220					225			
aag	gac	act	agg	ttt	gac	aga	tac	agc	aat	gtg	aac	tat	gcc	gtg	cag	776
Lys	Asp	Thr	Arg	Phe	Asp	Arg	Tyr	Ser	Asn	Val	Asn	Tyr	Ala	Val	Gln	
	230						235					240				
tac	atg	ata	cgt	ctg	gga	gcc	cag	gcc	agc	aag	cta	ctg	atg	ggc	atc	824
Tyr	Met	Ile	Arg	Leu	Gly	Ala	Gln	Ala	Ser	Lys	Leu	Leu	Met	Gly	Ile	
	245					250					255					
ccc	acc	ttt	ggg	aag	agc	ttc	act	ctg	gca	tct	tct	gaa	aat	cag	ttg	872
Pro	Thr	Phe	Gly	Lys	Ser	Phe	Thr	Leu	Ala	Ser	Ser	Glu	Asn	Gln	Leu	
260					265					270					275	

gga gct cca atc tca ggg gaa gga tta cca ggc cgg ttc acc aag gag 920
 Gly Ala Pro Ile Ser Gly Glu Gly Leu Pro Gly Arg Phe Thr Lys Glu
 280 285 290

gca ggg acc ctg gcc tac tac gag ata tgc gac ttc ctc aaa gga gct 968
 Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Lys Gly Ala
 295 300 305

gaa gta cat cga ctc tcc aac gag aag gtt ccc ttc gct acc aag ggc 1016
 Glu Val His Arg Leu Ser Asn Glu Lys Val Pro Phe Ala Thr Lys Gly
 310 315 320

aac cag tgg gtg ggg tat gag gac aag gag agt gtc aaa aac aag gtt 1064
 Asn Gln Trp Val Gly Tyr Glu Asp Lys Glu Ser Val Lys Asn Lys Val
 325 330 335

ggg ttc ctg aag gag aag aag ctg gca gga gcc atg gtg tgg gca ctg 1112
 Gly Phe Leu Lys Glu Lys Lys Leu Ala Gly Ala Met Val Trp Ala Leu
 340 345 350 355

gat ttg gat gat ttc cag ggc acc tgt cag ccg aag gaa ttc ttc ccg 1160
 Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Thr Cys Gln Pro Lys Glu Phe Phe Pro
 360 365 370

ctc acc aac gcc atc aag gat gcc ctg gct tag ctcccccttt cccatatggt 1213
 Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala
 375 380

acccccactc tctggccagg agtttaatct ctigcaatgt taagtcccc aactgagcct 1273

cagtttctcc ttcccttggc acctgtgtaa ggggccacag caggctcagc tatggagaac 1333

agggaactag ggtaggacga tgggtggggtt gtgagagtca cagtgtgagc agatacacia 1393

ccctgttaag gaatgcaa atctcagactc taacctccct ttaccagcc tgaccaaagg 1453

acaccacttg gatcaagtag gcaaataatct tacaggattg agggaccata ctaattatac 1513

cctctgcaaa gcccaacttg aatccttccc ttaggaactt aatcgtccca cttccctttc 1573

cctaattcca cagctgttca ataaagcgcc agaacct 1610

<210> 14
 <211> 381
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 14

Met Gly Met Arg Ala Ala Leu Thr Gly Phe Ala Val Leu Met Leu Leu
1 5 10 15

Gln Ser Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Phe Thr Ser Trp Ser
20 25 30

Gln Tyr Arg Glu Gly Val Gly Ser Phe Leu Pro Asp Ala Ile Gln Pro
35 40 45

Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Ser Asp
50 55 60

Asn Met Leu Ser Thr Trp Glu Trp Asn Asp Glu Ser Asn Tyr Asp Lys
65 70 75 80

Leu Asn Lys Leu Lys Thr Arg Asn Thr Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser
85 90 95

Val Gly Gly Trp Lys Phe Gly Glu Lys Arg Phe Ser Glu Ile Ala Ser
100 105 110

Asn Thr Glu Arg Arg Thr Ala Phe Val Arg Ser Val Ala Pro Phe Leu
115 120 125

Arg Ser Tyr Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Arg
130 135 140

Leu Arg Asp Lys Gln Tyr Phe Ser Thr Leu Ile Lys Glu Leu Asn Ala
145 150 155 160

Glu Phe Thr Lys Glu Val Gln Pro Gly Arg Glu Lys Leu Leu Leu Ser
165 170 175

Ala Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Ala Ile Asp Thr Gly Tyr Asp Ile
180 185 190

Ala Gln Ile Ala Gln His Leu Asp Phe Ile Asn Leu Met Thr Tyr Asp

195

200

205

Phe His Gly Val Trp Arg Gln Ile Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe
210 215 220

Gln Gly Gln Lys Asp Thr Arg Phe Asp Arg Tyr Ser Asn Val Asn Tyr
225 230 235 240

Ala Val Gln Tyr Met Ile Arg Leu Gly Ala Gln Ala Ser Lys Leu Leu
245 250 255

Met Gly Ile Pro Thr Phe Gly Lys Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu
260 265 270

Asn Gln Leu Gly Ala Pro Ile Ser Gly Glu Gly Leu Pro Gly Arg Phe
275 280 285

Thr Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu
290 295 300

Lys Gly Ala Glu Val His Arg Leu Ser Asn Glu Lys Val Pro Phe Ala
305 310 315 320

Thr Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Glu Asp Lys Glu Ser Val Lys
325 330 335

Asn Lys Val Gly Phe Leu Lys Glu Lys Lys Leu Ala Gly Ala Met Val
340 345 350

Trp Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Thr Cys Gln Pro Lys Glu
355 360 365

Phe Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala
370 375 380

<210> 15
<211> 2002
<212> DNA

<213> Mouse

<220>

<221> CDS

<222> (178)..(1689)

<223>

<400> 15

gaattccgga agggggctct gacccgttcc gagcgccaac gcagcctctg tagcccgcaa 60

gtcttcgtcg cttgctccgg gctctgaagt ccggggccac caggggcccgc agcgctgggg 120

ggtcgggtcta gctgcgagga tccgggctgc ccacgaagcg aaggggcgggc gcccagg 177

atg gga tgc gtg aag tcc agg ttc ctc cga gat gga agc aag gcc tca 225
 Met Gly Cys Val Lys Ser Arg Phe Leu Arg Asp Gly Ser Lys Ala Ser
 1 5 10 15

aaa aca gag cca agt gcc aat cag aag ggc cct gtg tat gtg ccg gat 273
 Lys Thr Glu Pro Ser Ala Asn Gln Lys Gly Pro Val Tyr Val Pro Asp
 20 25 30

ccc acg tcc tcc agc aag ctg gga cca aac aac agc aac agc atg ccc 321
 Pro Thr Ser Ser Ser Lys Leu Gly Pro Asn Asn Ser Asn Ser Met Pro
 35 40 45

cca ggg ttt gtg gag ggc tct gag gat acc att gtg gtc gca ctg tac 369
 Pro Gly Phe Val Glu Gly Ser Glu Asp Thr Ile Val Val Ala Leu Tyr
 50 55 60

gac tat gag gct att cac cgt gaa gac ctc agc ttc cag aag gga gac 417
 Asp Tyr Glu Ala Ile His Arg Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly Asp
 65 70 75 80

cag atg gtg gtt ctg gag gag gct ggg gag tgg tgg aag gca cgg tcc 465
 Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ala Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg Ser
 85 90 95

ctg gct acc aag aag gaa ggc tac atc cca agc aac tat gtg gct cga 513
 Leu Ala Thr Lys Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Arg
 100 105 110

gtt aac tct ttg gag aca gaa gag tgg ttc ttc aag ggg atc agc cgg 561
 Val Asn Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser Arg
 115 120 125

aag gat gca gag cgc cac ctc ctg gct cca ggc aac atg ctg ggc tcc 609
 Lys Asp Ala Glu Arg His Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly Ser
 130 135 140

ttc atg atc cgg gac agt gag acc acc aaa ggg agc tac tcg ttg tct	657
Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser	
145 150 155 160	
gtt cga gac ttt gac ccc cag cac gga gac acc gtg aag cac tat aag	705
Val Arg Asp Phe Asp Pro Gln His Gly Asp Thr Val Lys His Tyr Lys	
165 170 175	
atc cgg acg ctg gac agt gga ggc ttc tac atc tct cca agg agc acc	753
Ile Arg Thr Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser Thr	
180 185 190	
ttc agc agc ctg cag gaa ctc gtg ctc cac tac aag aag ggg aag gat	801
Phe Ser Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu His Tyr Lys Lys Gly Lys Asp	
195 200 205	
ggg ctc tgc cag aag ctg tca gtg ccc tgt gtg tct ccc aaa ccc cag	849
Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Val Ser Pro Lys Pro Gln	
210 215 220	
aag cca tgg gag aaa gat gct tgg gag att cct cga gaa tcc ctc cag	897
Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Gln	
225 230 235 240	
atg gag aag aaa ctt gga gct ggg cag ttt gga gaa gtg tgg atg gcc	945
Met Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met Ala	
245 250 255	
acc tac aac aag cac acc aaa gtg gcg gtg aag aca atg aag cca ggg	993
Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro Gly	
260 265 270	
agc atg tcc gtg gag gcc ttc ctg gct gag gcc aac ctg atg aag tcg	1041
Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Leu Met Lys Ser	
275 280 285	
ctg cag cat gac aaa ctg gtg aag cta cac gct gtg gtc tct cag gag	1089
Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Ser Gln Glu	
290 295 300	
ccc atc ttt att gtc acg gag ttc atg gcc aaa gga agc ctg ctg gac	1137
Pro Ile Phe Ile Val Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu Asp	
305 310 315 320	
ttt ctc aag agt gaa gaa ggc agc aag cag cca ctg cca aaa ctc att	1185
Phe Leu Lys Ser Glu Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu Ile	
325 330 335	
gac ttc tca gcc cag atc tca gaa ggc atg gcc ttc att gag cag agg	1233
Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ser Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln Arg	

340	345	350	
aac tac atc cac cga gac ctg agg gct gcc aac atc tta gtc tct gca Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser Ala 355 360 365			1281
tca ctg gtg tgt aag att gct gac ttt gga ctg gca cga atc atc gag Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Glu 370 375 380			1329
gac aat gag tac aca gct cgg gaa gga gcc aag ttc ccc atc aag tgg Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp 385 390 395 400			1377
aca gct cct gaa gcc atc aac ttt ggt tcc ttc acc atc aag tca gat Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser Asp 405 410 415			1425
gtc tgg tcc ttt ggt atc ctg ctg atg gaa att gtc acc tat ggc cgg Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly Arg 420 425 430			1473
atc cct tac cca ggt atg tca aac cca gag gtg att cgg gca cta gag Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu Glu 435 440 445			1521
cat ggg tac cgt atg cct cga cca gat aac tgt cca gaa gag ctc tac His Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Asp Asn Cys Pro Glu Glu Leu Tyr 450 455 460			1569
aat atc atg atc cgc tgc tgg aag aac cgc ccc gag gaa cgg ccc acc Asn Ile Met Ile Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro Thr 465 470 475 480			1617
ttt gaa tac atc cag agt gtg ctg gat gac ttc tac acg gcc act gag Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr Glu 485 490 495			1665
agc cag tat cag cag cag cct tga cagcagtaag gacatgagca gagccagaag Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro 500			1719
ccccatcagt gccttgacac gcccaacttg ctgggcccac tctcagacac cacaccacac			1779
acactgcagc tgttgagtgg gtgggaggac ttcacaatct ctttctgact ctagtcatct			1839
gcaatccgcc actctcaggg cctccaagtt ggtatgtctc atttgcctgg aatgactgaa			1899
ttcaatctat agctgtgatt taagtggaaa ctgttagaat agtatTTTaaa taaaagatat			1959

gaatgtcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

2002

<210> 16
<211> 503
<212> PRT
<213> Mouse

<400> 16

Met Gly Cys Val Lys Ser Arg Phe Leu Arg Asp Gly Ser Lys Ala Ser
1 5 10 15

Lys Thr Glu Pro Ser Ala Asn Gln Lys Gly Pro Val Tyr Val Pro Asp
20 25 30

Pro Thr Ser Ser Ser Lys Leu Gly Pro Asn Asn Ser Asn Ser Met Pro
35 40 45

Pro Gly Phe Val Glu Gly Ser Glu Asp Thr Ile Val Val Ala Leu Tyr
50 55 60

Asp Tyr Glu Ala Ile His Arg Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly Asp
65 70 75 80

Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ala Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg Ser
85 90 95

Leu Ala Thr Lys Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala Arg
100 105 110

Val Asn Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser Arg
115 120 125

Lys Asp Ala Glu Arg His Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly Ser
130 135 140

Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Ser
145 150 155 160

Val Arg Asp Phe Asp Pro Gln His Gly Asp Thr Val Lys His Tyr Lys
165 170 175

Ile Arg Thr Leu Asp Ser Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser Thr
180 185 190

Phe Ser Ser Leu Gln Glu Leu Val Leu His Tyr Lys Lys Gly Lys Asp
195 200 205

Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Val Ser Pro Lys Pro Gln
210 215 220

Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser Leu Gln
225 230 235 240

Met Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp Met Ala
245 250 255

Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Pro Gly
260 265 270

Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Leu Met Lys Ser
275 280 285

Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Ser Gln Glu
290 295 300

Pro Ile Phe Ile Val Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu Leu Asp
305 310 315 320

Phe Leu Lys Ser Glu Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys Leu Ile
325 330 335

Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ser Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu Gln Arg
340 345 350

Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val Ser Ala
355 360 365

Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Glu
370 375 380

Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile Lys Trp
385 390 395 400

Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys Ser Asp
405 410 415

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr Gly Arg
420 425 430

Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu Glu
435 440 445

His Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Asp Asn Cys Pro Glu Glu Leu Tyr
450 455 460

Asn Ile Met Ile Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro Thr
465 470 475 480

Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr Glu
485 490 495

Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro
500

<210> 17
<211> 3064
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (133)..(2463)
<223>

<400> 17
ctcacttttgc ccgggtcccg ggaggccgtc gacttatcct aggagctcgg agcttttctt 60

ctgggcaacc agggcgcttc cagacagagt tcctgctgcc acccaccacc cccctctcag	120
cacaggacaa gg atg gag ctc cat ttt ggc tcc tgc ctc tcc ggc tgt ttg	171
Met Glu Leu His Phe Gly Ser Cys Leu Ser Gly Cys Leu	
1 5 10	
gct ctg ctt gtc ttg ctg cct tcc ctg agc cta gca cag tac gag ggc	219
Ala Leu Leu Val Leu Leu Pro Ser Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Glu Gly	
15 20 25	
tgg ccc tac cag ctc cag tac cct gag tac ttc cag cag ccc gct cct	267
Trp Pro Tyr Gln Leu Gln Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro	
30 35 40 45	
gag cac cat cag cgg cag gtg ccc tcc gat gtg gtc aag atc cag gtc	315
Glu His His Gln Arg Gln Val Pro Ser Asp Val Val Lys Ile Gln Val	
50 55 60	
cgc ctg gcg ggc cag aag agg aag cac aat gag ggc cgc gtg gag gtc	363
Arg Leu Ala Gly Gln Lys Arg Lys His Asn Glu Gly Arg Val Glu Val	
65 70 75	
tac tac gaa ggc cag tgg ggc acg gtg tgc gac gat gac ttc tcg atc	411
Tyr Tyr Glu Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile	
80 85 90	
cat gcc gcc cat gtg gtc tgc cgg caa gtg ggc tat gta gag gcc aag	459
His Ala Ala His Val Val Cys Arg Gln Val Gly Tyr Val Glu Ala Lys	
95 100 105	
tcc tgg gct gcc agc tcc tcc tac ggt cca ggc gaa ggc ccc atc tgg	507
Ser Trp Ala Ala Ser Ser Ser Tyr Gly Pro Gly Glu Gly Pro Ile Trp	
110 115 120 125	
ttg gac aat atc tac tgt act ggc aaa gag tcg acc ctg gca tct tgc	555
Leu Asp Asn Ile Tyr Cys Thr Gly Lys Glu Ser Thr Leu Ala Ser Cys	
130 135 140	
tcc tcc aat ggc tgg ggt gtc act gac tgc aag cac act gaa gac gtt	603
Ser Ser Asn Gly Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val	
145 150 155	
gga gtg gtg tgt agt gag aaa aga att cct ggc ttc aaa ttt gac aat	651
Gly Val Val Cys Ser Glu Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn	
160 165 170	
tcg ttg atc aac caa ata gag agc cta aat ata cag gtg gaa gac atc	699
Ser Leu Ile Asn Gln Ile Glu Ser Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile	
175 180 185	

cgg att cgg ccc atc ctt tct gcc ttt cgc cat cgc aag cct gtg aca 747
 Arg Ile Arg Pro Ile Leu Ser Ala Phe Arg His Arg Lys Pro Val Thr
 190 195 200 205

gag ggc tac gtg gag gtg aag gag ggc aag gct tgg aag cag atc tgc 795
 Glu Gly Tyr Val Glu Val Lys Glu Gly Lys Ala Trp Lys Gln Ile Cys
 210 215 220

aac aaa cac tgg aca gcc aag aat tcc cac gtg gtc tgt ggc atg ttc 843
 Asn Lys His Trp Thr Ala Lys Asn Ser His Val Val Cys Gly Met Phe
 225 230 235

ggc ttc cct gca gag aag acc tac aac ccc aaa gcc tat aaa acc ttt 891
 Gly Phe Pro Ala Glu Lys Thr Tyr Asn Pro Lys Ala Tyr Lys Thr Phe
 240 245 250

gcc tcg cgg agg aag ctg cgt tac tgg aag ttt tct atg aac tgc acg 939
 Ala Ser Arg Arg Lys Leu Arg Tyr Trp Lys Phe Ser Met Asn Cys Thr
 255 260 265

ggc act gaa gcg cat atc tcc agc tgc aag ctg ggc cct tcc gtg acc 987
 Gly Thr Glu Ala His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Ser Val Thr
 270 275 280 285

cgg gac cct gtg aag aac gcc acc tgt gag aac ggg cag cca gct gtg 1035
 Arg Asp Pro Val Lys Asn Ala Thr Cys Glu Asn Gly Gln Pro Ala Val
 290 295 300

gtc agt tgt gtg cct agc cag atc ttc agc ccc gat gga ccc tca agg 1083
 Val Ser Cys Val Pro Ser Gln Ile Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg
 305 310 315

ttc cgg aaa gcc tac aag cca gag caa ccc ttg gtg cgc ctg aga ggt 1131
 Phe Arg Lys Ala Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly
 320 325 330

gga gcc cag gtc ggg gag ggc cga gtg gag gtg ctg aag aat gga gaa 1179
 Gly Ala Gln Val Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu
 335 340 345

tgg gga acc atc tgc gat gac aag tgg gac ctg gta tct gcc agt gtg 1227
 Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val
 350 355 360 365

gtc tgc cga gag ctg ggc ttt ggg acc gct aaa gag gcc atc aca ggc 1275
 Val Cys Arg Glu Leu Gly Phe Gly Thr Ala Lys Glu Ala Ile Thr Gly
 370 375 380

tcc aga cta ggg caa ggg att ggg ccc atc cat ctc aat gaa gtc cag 1323

Ser	Arg	Leu	Gly	Gln	Gly	Ile	Gly	Pro	Ile	His	Leu	Asn	Glu	Val	Gln	
			385					390					395			
tgc	aca	ggg	act	gag	aag	tcc	atc	ata	gac	tgc	aaa	ttc	aac	aca	gag	1371
Cys	Thr	Gly	Thr	Glu	Lys	Ser	Ile	Ile	Asp	Cys	Lys	Phe	Asn	Thr	Glu	
		400					405					410				
tct	caa	ggc	tgc	aac	cat	gaa	gaa	gat	gcc	ggg	gtg	cga	tgc	aac	atc	1419
Ser	Gln	Gly	Cys	Asn	His	Glu	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Arg	Cys	Asn	Ile	
		415					420				425					
ccc	atc	atg	ggg	ttc	cag	aaa	aag	gtg	cgc	ctg	aat	gga	ggc	cgc	aat	1467
Pro	Ile	Met	Gly	Phe	Gln	Lys	Lys	Val	Arg	Leu	Asn	Gly	Gly	Arg	Asn	
		430				435				440					445	
cct	tat	gag	ggc	cga	gtg	gag	gtg	cta	aca	gag	aga	aat	ggg	tcc	ctt	1515
Pro	Tyr	Glu	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Leu	Thr	Glu	Arg	Asn	Gly	Ser	Leu	
				450					455					460		
gtt	tgg	ggg	act	gta	tgc	ggc	cag	aac	tgg	ggc	att	gtg	gaa	gcc	atg	1563
Val	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Gly	Gln	Asn	Trp	Gly	Ile	Val	Glu	Ala	Met	
			465					470					475			
gtg	gtc	tgc	cgg	cag	cta	ggc	ctg	ggc	ttt	gcc	agc	aat	gcc	ttt	cag	1611
Val	Val	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Leu	Gly	Phe	Ala	Ser	Asn	Ala	Phe	Gln	
		480					485					490				
gag	acc	tgg	tac	tgg	cat	gga	aat	atc	ttc	gcc	aac	aac	gtg	gtc	atg	1659
Glu	Thr	Trp	Tyr	Trp	His	Gly	Asn	Ile	Phe	Ala	Asn	Asn	Val	Val	Met	
		495					500					505				
agt	gga	gtg	aag	tgc	tca	gga	acg	gag	ctg	tcc	cta	gca	cac	tgc	cgc	1707
Ser	Gly	Val	Lys	Cys	Ser	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser	Leu	Ala	His	Cys	Arg	
		510				515				520					525	
cat	gac	gag	gag	gtg	gcc	tgc	ccc	gag	ggc	ggg	gtg	cgg	ttt	ggg	gct	1755
His	Asp	Glu	Glu	Val	Ala	Cys	Pro	Glu	Gly	Gly	Val	Arg	Phe	Gly	Ala	
				530					535					540		
gga	gtc	gcc	tgc	tcg	gaa	act	gca	cct	gac	ctg	gtg	ctt	aat	gct	gag	1803
Gly	Val	Ala	Cys	Ser	Glu	Thr	Ala	Pro	Asp	Leu	Val	Leu	Asn	Ala	Glu	
			545					550					555			
att	gtc	cag	cag	act	gcc	tac	ctg	gag	gac	agg	ccc	atg	tcc	ttg	ctg	1851
Ile	Val	Gln	Gln	Thr	Ala	Tyr	Leu	Glu	Asp	Arg	Pro	Met	Ser	Leu	Leu	
			560				565					570				
cag	tgt	gcc	atg	gag	gag	aac	tgc	ctc	tcc	gcc	tcc	gct	gtg	cac	acc	1899
Gln	Cys	Ala	Met	Glu	Glu	Asn	Cys	Leu	Ser	Ala	Ser	Ala	Val	His	Thr	
		575					580				585					

gac ccc acc aga ggc cac cgg cgc ctt tta cgc ttc tcc tcc cag atc 1947
 Asp Pro Thr Arg Gly His Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile
 590 595 600 605

cac aac aat ggc cag tct gac ttc cgc ccc aag aat ggc cgc cat gcg 1995
 His Asn Asn Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala
 610 615 620

tgg att tgg cac gac tgc cac agg cac tac cac agc atg gaa gtc ttc 2043
 Trp Ile Trp His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe
 625 630 635

act tac tat gac ctg ctg agc ctc aac ggc acc aag gtg gct gag ggc 2091
 Thr Tyr Tyr Asp Leu Leu Ser Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly
 640 645 650

cac aag gcc agc ttc tgc ctg gag gac act gag tgt gag gga gac att 2139
 His Lys Ala Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile
 655 660 665

cag aag agt tac gag tgt gcc aac ttt gga gaa caa ggc atc acc atg 2187
 Gln Lys Ser Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Glu Gln Gly Ile Thr Met
 670 675 680 685

ggc tgc tgg gac atg tac cgt cat gac att gac tgc cag tgg ata gac 2235
 Gly Cys Trp Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp
 690 695 700

atc acc gat gtg ccc cct gga gac tac ctg ttc cag gtt gtc att aac 2283
 Ile Thr Asp Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn
 705 710 715

ccc aac tat gaa gtg cca gaa tca gat ttc tct aac aac atc atg aag 2331
 Pro Asn Tyr Glu Val Pro Glu Ser Asp Phe Ser Asn Asn Ile Met Lys
 720 725 730

tgc agg agc cgc tat gat ggc tac cgc atc tgg atg tac aac tgt cac 2379
 Cys Arg Ser Arg Tyr Asp Gly Tyr Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His
 735 740 745

gta ggt gga gcc ttc agt gag gag aca gaa cag aag ttc gaa cac ttc 2427
 Val Gly Gly Ala Phe Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Phe Glu His Phe
 750 755 760 765

agt gga ctt cta aat aac cag ctc tct gta cag taa agaagatcct 2473
 Ser Gly Leu Leu Asn Asn Gln Leu Ser Val Gln
 770 775

gggccaggca tgatggctca tgcctgtaat ccctgcactc atgctgaggc aggaggattg 2533

ccacaagatt tccactctgg acattaaacc aagcttcagt ttcaaaagaa atgaatgaaa 2593
 gaaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aagaaagggg 2653
 aaagggaaag ggaagaaaaa tgacttaatg gtcacttact gactcctggg ggaataactga 2713
 ttaccacctc ttttctagcc agatccagct gagaagaaag gtgctcattc actccccaga 2773
 cactgccgtg tgtccctgtc ctgaggcctt aggggcaggg ctcgggcaca tggccatgga 2833
 aacttgatga caagcttaga gcagcttata ccatccgagc tttggcatgt cccaagtgtg 2893
 acatcatctg tgctctgcac agagggggccg ttttcttctg ggaacacagc aggcatgaac 2953
 tcagcaactg cagaggtgat cgggctgaac tccgtttttc cccttcttag gtcatttctg 3013
 gaaaacttga atatcaagac ctctgtatta agtttgtttg gttttttgtt t 3064

<210> 18
 <211> 776
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 18

Met Glu Leu His Phe Gly Ser Cys Leu Ser Gly Cys Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15

Val Leu Leu Pro Ser Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Glu Gly Trp Pro Tyr
 20 25 30

Gln Leu Gln Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu His His
 35 40 45

Gln Arg Gln Val Pro Ser Asp Val Val Lys Ile Gln Val Arg Leu Ala
 50 55 60

Gly Gln Lys Arg Lys His Asn Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Glu
 65 70 75 80

Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala
 85 90 95

His Val Val Cys Arg Gln Val Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Ala
100 105 110

Ala Ser Ser Ser Tyr Gly Pro Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn
115 120 125

Ile Tyr Cys Thr Gly Lys Glu Ser Thr Leu Ala Ser Cys Ser Ser Asn
130 135 140

Gly Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val
145 150 155 160

Cys Ser Glu Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile
165 170 175

Asn Gln Ile Glu Ser Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg
180 185 190

Pro Ile Leu Ser Ala Phe Arg His Arg Lys Pro Val Thr Glu Gly Tyr
195 200 205

Val Glu Val Lys Glu Gly Lys Ala Trp Lys Gln Ile Cys Asn Lys His
210 215 220

Trp Thr Ala Lys Asn Ser His Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro
225 230 235 240

Ala Glu Lys Thr Tyr Asn Pro Lys Ala Tyr Lys Thr Phe Ala Ser Arg
245 250 255

Arg Lys Leu Arg Tyr Trp Lys Phe Ser Met Asn Cys Thr Gly Thr Glu
260 265 270

Ala His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Ser Val Thr Arg Asp Pro
275 280 285

Val Lys Asn Ala Thr Cys Glu Asn Gly Gln Pro Ala Val Val Ser Cys

290	295	300
Val Pro Ser Gln Ile Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys		
305	310	315 320
Ala Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Gln		
	325	330 335
Val Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr		
	340	345 350
Ile Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg		
	355	360 365
Glu Leu Gly Phe Gly Thr Ala Lys Glu Ala Ile Thr Gly Ser Arg Leu		
	370	375 380
Gly Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Val Gln Cys Thr Gly		
385	390	395 400
Thr Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Thr Glu Ser Gln Gly		
	405	410 415
Cys Asn His Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Ile Pro Ile Met		
	420	425 430
Gly Phe Gln Lys Lys Val Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu		
	435	440 445
Gly Arg Val Glu Val Leu Thr Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly		
	450	455 460
Thr Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys		
465	470	475 480
Arg Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp		
	485	490 495

Tyr Trp His Gly Asn Ile Phe Ala Asn Asn Val Val Met Ser Gly Val
 500 505 510

Lys Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Glu
 515 520 525

Glu Val Ala Cys Pro Glu Gly Gly Val Arg Phe Gly Ala Gly Val Ala
 530 535 540

Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Ile Val Gln
 545 550 555 560

Gln Thr Ala Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Ser Leu Leu Gln Cys Ala
 565 570 575

Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Val His Thr Asp Pro Thr
 580 585 590

Arg Gly His Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn
 595 600 605

Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp
 610 615 620

His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr Tyr Tyr
 625 630 635 640

Asp Leu Leu Ser Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala
 645 650 655

Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Ser
 660 665 670

Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Glu Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp
 675 680 685

Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Ile Asp Ile Thr Asp

690

695

700

Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Tyr
 705 710 715 720

Glu Val Pro Glu Ser Asp Phe Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser
 725 730 735

Arg Tyr Asp Gly Tyr Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Val Gly Gly
 740 745 750

Ala Phe Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu
 755 760 765

Leu Asn Asn Gln Leu Ser Val Gln
 770 775

<210> 19
 <211> 3276
 <212> DNA
 <213> Mouse

<220>
 <221> CDS
 <222> (148)..(2763)
 <223>

<400> 19
 ttgggccagt ggcctgtcac tgggttctcc gctcttatgt tggaaagtgt gagggacaca 60

ggagcgacct gcataacctga gcctccgaga gagaagctgc actctggcat ccagtagcag 120

caggagacta agcagataaa aggagcc atg act tct ggc gct agt cat atg ctg 174
 Met Thr Ser Gly Ala Ser His Met Leu
 1 5

gaa gct gcc ctg gag cag atg gac ggg atc att gca ggc act aaa aca 222
 Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr
 10 15 20 25

gct gca gat ttt agt gat ggt acc tgt gag cct ggg ctg tct ccc cca 270
 Ala Ala Asp Phe Ser Asp Gly Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ser Pro Pro
 30 35 40

tcc acc tgc ttg aac tcc atg cct gtg ctc cat ctc att gag gac ctg Ser Thr Cys Leu Asn Ser Met Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu 45 50 55	318
aga cta gcc ttg gag atg ttg gca ctt cct cag gaa aga gaa gcc ctc Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu Ala Leu Pro Gln Glu Arg Glu Ala Leu 60 65 70	366
ctg agc cag gtc cct ggc cca aca gct acc tac ata aag gag tgg ttt Leu Ser Gln Val Pro Gly Pro Thr Ala Thr Tyr Ile Lys Glu Trp Phe 75 80 85	414
gag gac agc ttg tcc cag gta aat cac cac ggt gct gct agt aat gaa Glu Asp Ser Leu Ser Gln Val Asn His His Gly Ala Ala Ser Asn Glu 90 95 100 105	462
acc tac cag gaa cgc ctg gca cgg cta gaa gga gat aaa gag tcc ctc Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu 110 115 120	510
ata cta cag gtg agc gtc ctc aca gat caa gtg gaa gcc caa gga gag Ile Leu Gln Val Ser Val Leu Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu 125 130 135	558
aag att cgg gac ctt gaa gtg tgt ctg gaa ggc cac cag gtg aag ctc Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu 140 145 150	606
aat gct gca gaa gag atg ctt cag cag gag ctg cta agt cgc aca tct Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser 155 160 165	654
ctg gag acc cag aag ttg gat ctg atg act gag gtg tct gag ctg aag Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys 170 175 180 185	702
ctc aag ctg gtt ggt atg gaa aaa gaa cag aaa gaa caa gaa gaa aaa Leu Lys Leu Val Gly Met Glu Lys Glu Gln Lys Glu Gln Glu Glu Lys 190 195 200	750
cag aga aaa gca gag gag tta ctg caa gag ctt aag cac ctc aaa atc Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu Leu Gln Glu Leu Lys His Leu Lys Ile 205 210 215	798
aag gtg gag gag ctg gag aac gag cgg aac cag tat gag tgg gag ctg Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Glu Leu 220 225 230	846
aag gcc acc aag gct gag gta gcc cag ctg caa gaa cag gtg gcc cta Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu 235 240 245	894

235	240	245	
aaa gat gca gaa att gag cgt ctc cac agc cag ctc tcc cgg agt gca Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Ser Ala 250 255 260 265			942
gct ctc cac agc gac cat gca gag cga gat caa gaa atc cac cgt ctg Ala Leu His Ser Asp His Ala Glu Arg Asp Gln Glu Ile His Arg Leu 270 275 280			990
aaa atg ggg atg gaa aca ctg ctg gtt gcc aat gag gat aag gac cgt Lys Met Gly Met Glu Thr Leu Leu Val Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg 285 290 295			1038
cgg ata gag gag ctg aca ggg ctg ttg aac aag tac cta agg gta aag Arg Ile Glu Glu Leu Thr Gly Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Arg Val Lys 300 305 310			1086
gag att gtg atg gca act cag ggg cct tca gaa aga acc ctc tcc atc Glu Ile Val Met Ala Thr Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile 315 320 325			1134
aat gaa gat gaa ata gag gga agc ttc cga aaa tgg aat acc aca aat Asn Glu Asp Glu Ile Glu Gly Ser Phe Arg Lys Trp Asn Thr Thr Asn 330 335 340 345			1182
aaa agc cca gag gaa gtc ccg aag caa gag ata tca cca cga tgc agc Lys Ser Pro Glu Glu Val Pro Lys Gln Glu Ile Ser Pro Arg Cys Ser 350 355 360			1230
tct ccc acc cca gga cca cct cct ttg cca cag aaa tca ctg gag agc Ser Pro Thr Pro Gly Pro Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Ser 365 370 375			1278
agg gct cag aag aaa ctc tcc tgc agt cta gaa gac ttg aga cgt gaa Arg Ala Gln Lys Lys Leu Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Arg Glu 380 385 390			1326
tct ggg gat aag tgt gtc gat ggg aac cag ctg tcc cca gtg gga gag Ser Gly Asp Lys Cys Val Asp Gly Asn Gln Leu Ser Pro Val Gly Glu 395 400 405			1374
ccc aag gac agc tct ttc cta gcg gag cag aaa tac ccc aca tta cct Pro Lys Asp Ser Ser Phe Leu Ala Glu Gln Lys Tyr Pro Thr Leu Pro 410 415 420 425			1422
ggg aag ctt tca gga gcc aca ccc aat gga gaa gct gcc aaa tct cct Gly Lys Leu Ser Gly Ala Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro 430 435 440			1470

ccc act gcc tcc ctc cag cct gac tct tca ggg agc agc cag cca aag Pro Thr Ala Ser Leu Gln Pro Asp Ser Ser Gly Ser Ser Gln Pro Lys 445 450 455	1518
ctg aga gac aca gaa gga ggc tgg gaa gat ata gtc tca tct gct tcg Leu Arg Asp Thr Glu Gly Gly Trp Glu Asp Ile Val Ser Ser Ala Ser 460 465 470	1566
tct ggg act gag tca agc cct cag tct ccc gtg aca cca gat ggc aaa Ser Gly Thr Glu Ser Ser Pro Gln Ser Pro Val Thr Pro Asp Gly Lys 475 480 485	1614
cgg agc ccc aaa ggc att aag aag ttc tgg gga aag atc cga aga act Arg Ser Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr 490 495 500 505	1662
cag tct gga aac ttc aat act gat gca ccg ggg atg gca gag ttt cga Gln Ser Gly Asn Phe Asn Thr Asp Ala Pro Gly Met Ala Glu Phe Arg 510 515 520	1710
cga ggt ggg ctc cga gca act gcg gga cca agg ctt tct agg acc agg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg 525 530 535	1758
gac acc aag gga cag aaa tgt gat gcc aat gcc ccc ttt gcc cag tgg Asp Thr Lys Gly Gln Lys Cys Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp 540 545 550	1806
agc aca gaa cgc gta tgt aca tgg atg gag gat ttc ggc ctg ggt cag Ser Thr Glu Arg Val Cys Thr Trp Met Glu Asp Phe Gly Leu Gly Gln 555 560 565	1854
tat gtg atc ttt gcc aga cag tgg gtg aca tct gga cat aca cta ctg Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Thr Ser Gly His Thr Leu Leu 570 575 580 585	1902
aca gct acc cct cag gac atg gaa aag gag cta ggg att aaa cac ccc Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro 590 595 600	1950
ctc cac agg aag aag ctg gtt tta gca gtg aaa gct atc aac gcc aag Leu His Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Ala Lys 605 610 615	1998
caa gaa gaa acg tct gcg ctg ctg gac cac att tgg gtg aca cgg tgg Gln Glu Glu Thr Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp 620 625 630	2046
ctt gat gat att ggc tta ccc caa tac aaa gac cag ttt cat gaa tca Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser 2094	2094

635	640	645	
aga gtt gat ggg cga atg ctg caa tac cta act gtg aat gat cta ctc Arg Val Asp Gly Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu 650 655 660 665			2142
ttc tta aaa gtc acc agc caa cta cat cat ctc agc atc aaa tgt gct Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala 670 675 680			2190
att cac gtg cta cat gtc aac aag ttc aac ccc aac tgc ctg cac agg Ile His Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro Asn Cys Leu His Arg 685 690 695			2238
agg cct gct gat gag agt aac ctt tcc cct tcc gaa gtt gtg cag tgg Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp 700 705 710			2286
tcc aac cac agg gta atg gag tgg ctg cga tcc gtg gac ctg gca gag Ser Asn His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu 715 720 725			2334
tat gca ccc aac ctt cga ggg agt ggc gtc cat ggc ggc ctc att atc Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile 730 735 740 745			2382
ctg gag cct cgc ttt act ggg gac acc ctg gct atg ctt ctt aac atc Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile 750 755 760			2430
ccc cca cag aag acg ctc ctc agg cgc cat ctg acc acc aag ttc aac Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn 765 770 775			2478
gcc ctg att ggt cct gag gct gaa cag gaa aag cga gac aaa atg gcc Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Asp Lys Met Ala 780 785 790			2526
tca ccc gcc tac aca cct ctg acc acc acc gcc aaa gtt cgg cct agg Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg 795 800 805			2574
aaa ctt gga ttt tca cat ttt gga aac atg aga aaa aag aag ttt gat Lys Leu Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Met Arg Lys Lys Lys Phe Asp 810 815 820 825			2622
gaa tct aca gat tac att tgc ccc atg gag cct gga gat gct gtc agt Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Gly Asp Ala Val Ser 830 835 840			2670

gac agc cac agg gtc tac gga gtc tac cgg ggc ctc agt ccc ctt gac 2718
 Asp Ser His Arg Val Tyr Gly Val Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp
 845 850 855

aac cat gaa cta gat ggt ttg gac cag gtg gga cag ata agc tga 2763
 Asn His Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
 860 865 870

tgaccctgtt atctgccttc tctgtgcacg gagagctcac agtaacactg tgtgtcacca 2823

cgtaactgca cttcaccctc gtccttttgc atgatctaca gaaaacaatt gtgtcttttg 2883

gctggtctca ctacacactt taaggatggt cagaatatgc agttatacag ccacaaaggg 2943

gacagacttt ggggaactat agccaaatgt ggactctggg aaaacacctg cagacattag 3003

tagatgttta gtaattcata gtatccatgt ttcagcttga aacacatgag cagagggcag 3063

gccctgggta atcgcaaaag gttcagttct cagacgctgc ccctattctt cagtcgaggg 3123

aagaattcaa gtgccttagg tttgtgagcc acaaagtcct ggctgagatc aaagtgccaa 3183

cagcggatgt ttggaccata gtgacaatgt aatttgattg taccttacta tagagtggcc 3243

acttgtttct gataataaaa acaatattta tgt 3276

<210> 20
 <211> 871
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 20

Met Thr Ser Gly Ala Ser His Met Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met
 1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Ala Ala Asp Phe Ser Asp Gly
 20 25 30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ser Pro Pro Ser Thr Cys Leu Asn Ser Met
 35 40 45

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu
 50 55 60

Ala Leu Pro Gln Glu Arg Glu Ala Leu Leu Ser Gln Val Pro Gly Pro
65 70 75 80

Thr Ala Thr Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Asp Ser Leu Ser Gln Val
85 90 95

Asn His His Gly Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala
100 105 110

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu
115 120 125

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val
130 135 140

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu
145 150 155 160

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp
165 170 175

Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu
180 185 190

Lys Glu Gln Lys Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu
195 200 205

Leu Gln Glu Leu Lys His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn
210 215 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Glu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val
225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg
245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Ser Ala Ala Leu His Ser Asp His Ala
260 265 270

Glu Arg Asp Gln Glu Ile His Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr Leu
275 280 285

Leu Val Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr Gly
290 295 300

Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Arg Val Lys Glu Ile Val Met Ala Thr Gln
305 310 315 320

Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Asp Glu Ile Glu Gly
325 330 335

Ser Phe Arg Lys Trp Asn Thr Thr Asn Lys Ser Pro Glu Glu Val Pro
340 345 350

Lys Gln Glu Ile Ser Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Pro Gly Pro Pro
355 360 365

Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Ser Arg Ala Gln Lys Lys Leu Ser
370 375 380

Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Arg Glu Ser Gly Asp Lys Cys Val Asp
385 390 395 400

Gly Asn Gln Leu Ser Pro Val Gly Glu Pro Lys Asp Ser Ser Phe Leu
405 410 415

Ala Glu Gln Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala Thr
420 425 430

Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ala Ser Leu Gln Pro
435 440 445

Asp Ser Ser Gly Ser Ser Gln Pro Lys Leu Arg Asp Thr Glu Gly Gly
450 455 460

Trp Glu Asp Ile Val Ser Ser Ala Ser Ser Gly Thr Glu Ser Ser Pro
465 470 475 480

Gln Ser Pro Val Thr Pro Asp Gly Lys Arg Ser Pro Lys Gly Ile Lys
485 490 495

Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser Gly Asn Phe Asn Thr
500 505 510

Asp Ala Pro Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr
515 520 525

Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Thr Lys Gly Gln Lys Cys
530 535 540

Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr Glu Arg Val Cys Thr
545 550 555 560

Trp Met Glu Asp Phe Gly Leu Gly Gln Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln
565 570 575

Trp Val Thr Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met
580 585 590

Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His Arg Lys Lys Leu Val
595 600 605

Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Ala Lys Gln Glu Glu Thr Ser Ala Leu
610 615 620

Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp Asp Ile Gly Leu Pro
625 630 635 640

Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val Asp Gly Arg Met Leu
645 650 655

Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu Lys Val Thr Ser Gln
660 665 670

Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His Val Leu His Val Asn
675 680 685

Lys Phe Asn Pro Asn Cys Leu His Arg Arg Pro Ala Asp Glu Ser Asn
690 695 700

Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn His Arg Val Met Glu
705 710 715 720

Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala Pro Asn Leu Arg Gly
725 730 735

Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu Pro Arg Phe Thr Gly
740 745 750

Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro Gln Lys Thr Leu Leu
755 760 765

Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu Ile Gly Pro Glu Ala
770 775 780

Glu Gln Glu Lys Arg Asp Lys Met Ala Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Leu
785 790 795 800

Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu Gly Phe Ser His Phe
805 810 815

Gly Asn Met Arg Lys Lys Lys Phe Asp Glu Ser Thr Asp Tyr Ile Cys
820 825 830

Pro Met Glu Pro Gly Asp Ala Val Ser Asp Ser His Arg Val Tyr Gly
835 840 845

Val Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Asn His Glu Leu Asp Gly Leu
850 855 860

Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
865 . 870

<210> 21
<211> 5020
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (174)..(1277)
<223>

<400> 21
tgcagggcta gtctgttggc ctgacgtcag atgtcgcttt gacaaacgcc cccgggggct 60
gaggaaggct ctccgctgct ctgatgggcc agcccagtcg tggcccagct ccctggagag 120
gcatccgcat cctctgggct gagccgtagc tcctgtgacg ctgacttcca ggc atg 176
Met
1
agg tgg ctc ctg ccc tgg acg ctg gca gcc gtg gca gtc ctg agg gtg 224
Arg Trp Leu Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Ala Val Leu Arg Val
5 10 15
ggc aac atc ctg gcc acg gcc ctc tct cca acc ccc aca aca atg acc 272
Gly Asn Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Thr Pro Thr Thr Met Thr
20 25 30
ttc acc cca gca cca cta gag gaa acg act aca cgc ccc gaa ttc tgc 320
Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Glu Thr Thr Thr Arg Pro Glu Phe Cys
35 40 45
aag tgg cca tgt gag tgc cca caa tcc cca cct cgc tgc cca ctg ggc 368
Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Gln Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu Gly
50 55 60 65
gtc agc cta atc aca gat ggc tgt gaa tgc tgt aag ata tgt gcc cag 416
Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Ile Cys Ala Gln
70 75 80
cag ctt ggg gac aac tgc aca gag gct gcc atc tgt gac cca cac cgg 464
Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His Arg
85 90 95
ggc ctc tac tgc gat tac agt ggg gat cgc ccg agg tac gca ata gga 512
Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile Gly
100 105 110

gtg tgt gca cag gtg gtc ggt gtg ggc tgt gtc ctg gat ggc gta cgc Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val Arg 115 120 125	560
tac acc aat ggc gag tcc ttc caa ccc aac tgc agg tac aac tgt acc Tyr Thr Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Arg Tyr Asn Cys Thr 130 135 140 145	608
tgc att gat ggc acg gtg ggc tgc aca ccg ctg tgc cta agc ccc agg Cys Ile Asp Gly Thr Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Ser Pro Arg 150 155 160	656
ccc cca cgc ctc tgg tgc cgc cag ccc cgg cac gtg aga gtc cct ggc Pro Pro Arg Leu Trp Cys Arg Gln Pro Arg His Val Arg Val Pro Gly 165 170 175	704
cag tgc tgt gag cag tgg gtg tgt gat gat gac gca agg aga cca cgc Gln Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Arg Arg Pro Arg 180 185 190	752
cag act gca ctg ttg gac acc aga gcc ttt gca gcg tca ggc gcc gtg Gln Thr Ala Leu Leu Asp Thr Arg Ala Phe Ala Ala Ser Gly Ala Val 195 200 205	800
gag caa cgg tat gag aac tgc ata gcc tac act agt ccc tgg agc ccc Glu Gln Arg Tyr Glu Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser Pro 210 215 220 225	848
tgc tct acc acc tgt ggc cta ggt atc tcc act cgg atc tct aac gtc Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ser Thr Arg Ile Ser Asn Val 230 235 240	896
aat gcc cgg tgc tgg cca gag cag gaa agt cgc ctc tgc aac ctg cgg Asn Ala Arg Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu Arg 245 250 255	944
cca tgt gat gtg gac atc caa cta cac atc aag gca ggg aag aaa tgc Pro Cys Asp Val Asp Ile Gln Leu His Ile Lys Ala Gly Lys Lys Cys 260 265 270	992
ctg gct gtg tac cag cca gag gag gcc acg aac ttc act ctc gca ggc Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Glu Ala Thr Asn Phe Thr Leu Ala Gly 275 280 285	1040
tgt gtc agc aca cgc acc tac cga ccc aag tac tgc gga gtc tgt act Cys Val Ser Thr Arg Thr Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys Thr 290 295 300 305	1088
gac aat agg tgt tgc atc ccc tac aag tcc aag acc atc agt gtg gat	1136

Asp	Asn	Arg	Cys	Cys	Ile	Pro	Tyr	Lys	Ser	Lys	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	
			310						315					320		
ttc	cag	tgt	cca	gag	ggg	cca	ggt	ttc	tcc	cgg	cag	gtc	cta	tgg	att	1184
Phe	Gln	Cys	Pro	Glu	Gly	Pro	Gly	Phe	Ser	Arg	Gln	Val	Leu	Trp	Ile	
			325					330					335			
aat	gct	tgc	ttc	tgc	aac	ctg	agc	tgc	agg	aat	cct	aac	gat	atc	ttt	1232
Asn	Ala	Cys	Phe	Cys	Asn	Leu	Ser	Cys	Arg	Asn	Pro	Asn	Asp	Ile	Phe	
			340					345					350			
gct	gac	ttg	gaa	tct	tac	cct	gac	ttc	gaa	gag	att	gcc	aat	tag		1277
Ala	Asp	Leu	Glu	Ser	Tyr	Pro	Asp	Phe	Glu	Glu	Ile	Ala	Asn			
			355					360					365			
gtgggtgtgt	ggctcaggg	aaagttccat	gctgcaaagc	agccagccct	ttgtggtcca											1337
ggacttcaca	attgagcctt	atttcattca	cttctactc	gattctgaat	tcccagtttc											1397
tggttcctgtt	ttgacaatcg	taatggcca	ggagagtgt	gctcaggctc	agacaatggg											1457
ttcctccttg	gggacattct	acatcattcc	aaggaaaaca	catctctgac	tggttcacaat											1517
ggaagcaaag	cctggcccag	ctagtctggc	tccagcctgg	gcaagttgtc	agaagttgtg											1577
atgggattgt	ccaaggaaaa	gcatcagctg	aagaaccagt	atcatgaagt	ccttcctcag											1637
atgccaagcc	tagggatgct	gggatccttt	cagacagatg	gatgggattg	gggacacagg											1697
aataagctat	tattttaccc	ttgccaaatg	atactatcct	gggtatttct	gcctaaaaca											1757
taccaaaagt	gttcttggtc	cactgatctg	tatatcacia	gtcaccaaac	attttccagg											1817
tgaggaccat	agttgtgtca	ttctgttttg	ctattgaaaa	tcattttaaa	aagaaggaaa											1877
aaaaaaaaa	gaaaagaaaa	gaaagtcatt	tcattaactt	gggcactttc	tcctctcacc											1937
ccatattcta	taaagggcta	aacttgggtt	cttgttgatc	aggaatgtaa	tttgagaagt											1997
cttacttttg	caggagatg	gtagccctca	attcatcccg	tagatgggac	aaggccagcc											2057
aatctttcaa	gccatagctg	ggcaggtcac	tgaatctgct	gctggccaag	ttcttaggac											2117
aattagccaa	aatctgggcc	tctctctccc	tagggttcat	gggagttggt	agggaccgta											2177
gagtgacttg	tctgttgtct	caaaaagtaa	gatggaaaga	tggttctcatg	gcccttagaa											2237
gactcttttg	aagtctacgc	cagacctaac	agaatatgtg	catcaaacia	acaagtggat											2297
cacctccca	tggcctgggt	gacctctagc	agtcaccacg	tgactgtggt	aaggccacag											2357

tagtccctgg acccaggaca aatctttttt gtttcagtga cctactttac agcctcagtg 2417
tctatgaaga aagttaactc agttttctca tctgaagaca gaagtcgacc agccattcag 2477
aaatggggat ctatttagta gtggtaaacg ttaaagagtt tgtaagctaa agaaatattt 2537
tttttcctaa gtgataatga ggttgttacc tatttttagag gtagaatttt ctgtcatcat 2597
ccttttattg tgttctacat actaccatt gttctcaata ttgcccacac atttactcat 2657
tgaaacttgc tgataacaca gaggacttcc cttaatgatt tctgttcttg aactgtgaa 2717
atatcaattc aaagaggcta ataagttcaa tcaaagtcac ctatctgaag actcatagcc 2777
agagaagatt gccttcatat ttcccctttg cttctggacc ttgtaaacad gtcagggcag 2837
gaaagcatac agaagtcagc agcttggcct cttagtattg gctctctagc ccctttcacg 2897
taagaggaga gtgtgtctag gtactaagga tccaacctaa actggacaga aaagggcatg 2957
tgcattatcc cctgtggctc ctccctggcct ggaatcagaa ctagcttaca gcatgctttt 3017
atatgatgat tcagtttgcc ccacaccata catatgggca tatgggagaa ctatacacac 3077
actcataaat ggatttgtaa gtaggaaagg ggacttgaga tttcccctcc ttccctgcaac 3137
ttcccaaagg cctggcctta tgcaaggcaa acagtgggtgc ttaagatgta ttttgggaag 3197
aaaatactat atatataat tcctattttt cttagaagc cttttcttcc aggatctcat 3257
cttaacagta agaaatcctc tcttaagaga ggcctagtat ttgagtaaa catatgttca 3317
tatgtgtaca agtacttgta tgtaaatata agttaccact gtgggttatt aattaggtaa 3377
attttatgtg gtatcatatt tgattttctt ctattggaaa aatctgcctt aacagctaac 3437
tctgtaagaa ctcccatagg agccataagc tagggtcttc ccaggtatcc atcctctttt 3497
gggaaactga gctgagcatc ttcaaccaa ggagttaggg tgatcattgg gaataggaga 3557
aagggatggc cagggtagct ccatacgttat ttagaaacag acctggcata cagaacgacc 3617
agaggaacca accttctttg aaccaaggga aaaagacttg gatgtaatat atagaagctt 3677
tttctaatag tcagaaacag actttaattg tatggcctgg ttcaaggaaa gttaagaatg 3737
tccattatcg ttaaaaacaa aagtccattt ttgatagctt atttgggtgct aagccctacg 3797
gtgcattttg tccggctatc acttagcaga gccatgctca gtacacagtc ttctctatt 3857

caataaatag aaacgctgaa gctcaaaggc actgaggagc tgaggctcag aagcatgttt 3917
 agtccactct atcagggggg gaagagatct tgacggaacc taaatgacta ctattggaaa 3977
 ctcataatttg aaagctttca gaagtccac cccacccca tccccagatg cttagaaact 4037
 aaagaagcaa tgaggatgag ctagccttca gtgaagaggt tcactactgc accaagagtg 4097
 aatgtcttag gtgtacttag tcattggaca gggagacctg agtgagtgtg tgaacctgca 4157
 gcttactaaa ccttacaatg agcatttgga gagccaagac tgcttctcgg cgctttactg 4217
 acatggcttg cttaatcttc tcagtgagcc caagagtcag ggcgttacca ctgcccattt 4277
 tagggctgag aaagcaaat ctccaggagt taagtgttt gctcaagttt ttaaccaacc 4337
 gaggcactgc agataaactc cgaagcccag tgtcatgtaa catgcccattg ccatctctcc 4397
 ggacacgcag cccattttcc tgttcctaaa ccaaaggctc agagtcacca gaaccaactc 4457
 acaggacagt gcagaaattc taatgtcgag ggtgattaga gactgatcaa agaaagtaat 4517
 ttcaaatgat atgattgttt gtaagcacc tagttaattc tggactacat atgcatagag 4577
 attgtgaaga acattacagc ctgtgactat aacgttgact tctgtcattt ctttttaaag 4637
 acttgttttt ttttttact caaaggacc acagtgcag ccctgaatgg ttgagaagca 4697
 ttgattagct gtgagtcctg catatgtatg tatgtgtgtg tgtgtgtgtg tatttgtatg 4757
 tacttatcta ttttcaaact gtgatttgtt atttaaatat tcctcctgcc attttgtaag 4817
 tgattacgca taaagaaaca cctttgaatg tcctaataaa ggagagctag cccttgggcg 4877
 gcctgtcaca ttttgccaca ttcctcattt ttctcatgat ctgtgtagca gggaatgtgt 4937
 ttgttcaacc atgatgagtt ttcattgttc aaattctttg tttacagctt ttctccttaa 4997
 agcaataaat catcagcaac agt 5020

<210> 22
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 22

Met Arg Trp Leu Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Ala Val Leu Arg

1	5	10	15
Val Gly Asn Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Thr Pro Thr Thr Met	20	25	30
Thr Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Glu Thr Thr Thr Arg Pro Glu Phe	35	40	45
Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Gln Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu	50	55	60
Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Ile Cys Ala	65	70	75
Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His	85	90	95
Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile	100	105	110
Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val	115	120	125
Arg Tyr Thr Asn Gly Glu Ser Phe Gln Pro Asn Cys Arg Tyr Asn Cys	130	135	140
Thr Cys Ile Asp Gly Thr Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Ser Pro	145	150	155
Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Arg Gln Pro Arg His Val Arg Val Pro	165	170	175
Gly Gln Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Arg Arg Pro	180	185	190
Arg Gln Thr Ala Leu Leu Asp Thr Arg Ala Phe Ala Ala Ser Gly Ala	195	200	205

Val Glu Gln Arg Tyr Glu Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser
 210 215 220

Pro Cys Ser Thr Thr Cys Gly Leu Gly Ile Ser Thr Arg Ile Ser Asn
 225 230 235 240

Val Asn Ala Arg Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu
 245 250 255

Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile Gln Leu His Ile Lys Ala Gly Lys Lys
 260 265 270

Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Glu Ala Thr Asn Phe Thr Leu Ala
 275 280 285

Gly Cys Val Ser Thr Arg Thr Tyr Arg Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys
 290 295 300

Thr Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Ser Val
 305 310 315 320

Asp Phe Gln Cys Pro Glu Gly Pro Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp
 325 330 335

Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile
 340 345 350

Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Glu Glu Ile Ala Asn
 355 360 365

<210> 23
 <211> 1580
 <212> DNA
 <213> Mouse

<220>
 <221> CDS
 <222> (318)..(794)
 <223>

<400> 23

ctgagaagga aaccgcatct tcagacttct gctcactcac gagaggagct aggggtcatcg	60
gacccctaag atcctttcac atcgctccga ctgccggaa cactcctcac cagtttctc	120
agccacagcc ctacctgtga gctccggact tccccggctt tctgtggatg ctcaggcaga	180
ctgcagagac ctagcctagg acagcagtga gggggacact cctctcctct cctctcctct	240
ggtatcagcg tctccccaa gggggacgag catggtgatt gtgccttgaa ggaccttggc	300
tctggatgtc tgagaag atg ctg gtc atg aag ctg ttc act tgc ttc tta	350
Met Leu Val Met Lys Leu Phe Thr Cys Phe Leu	
1 5 10	
cag gtc cta gct ggg ttg gct gtg cat tcc cag ggg gcc ctg tct gct	398
Gln Val Leu Ala Gly Leu Ala Val His Ser Gln Gly Ala Leu Ser Ala	
15 20 25	
ggg aac aac tca aca gaa gtg gaa gtg gtg cct ttc aac gaa gtg tgg	446
Gly Asn Asn Ser Thr Glu Val Glu Val Val Pro Phe Asn Glu Val Trp	
30 35 40	
ggt cgc agc tac tgt cgg ccc atg gag aag ctg gtg tac atc ttg gat	494
Gly Arg Ser Tyr Cys Arg Pro Met Glu Lys Leu Val Tyr Ile Leu Asp	
45 50 55	
gaa tac cct gat gag gtg tct cac ata ttc agt ccg tcc tgt gtc ctt	542
Glu Tyr Pro Asp Glu Val Ser His Ile Phe Ser Pro Ser Cys Val Leu	
60 65 70 75	
ctg agt cgc tgt agt ggc tgc tgt ggt gat gaa ggt ctg cac tgt gtg	590
Leu Ser Arg Cys Ser Gly Cys Cys Gly Asp Glu Gly Leu His Cys Val	
80 85 90	
ccg ata aag aca gcc aac atc act atg cag atc ttg aag att ccc ccc	638
Pro Ile Lys Thr Ala Asn Ile Thr Met Gln Ile Leu Lys Ile Pro Pro	
95 100 105	
aat cgg gat cca cat ttc tat gtg gag atg aca ttt tct cag gat gtg	686
Asn Arg Asp Pro His Phe Tyr Val Glu Met Thr Phe Ser Gln Asp Val	
110 115 120	
ctc tgt gaa tgc aga cct att ctg gag acg aca aag gca gaa agg agg	734
Leu Cys Glu Cys Arg Pro Ile Leu Glu Thr Thr Lys Ala Glu Arg Arg	
125 130 135	
aaa acc aag ggg aag agg aag agg agt aga aac tca cag act gag gaa	782
Lys Thr Lys Gly Lys Arg Lys Arg Ser Arg Asn Ser Gln Thr Glu Glu	

140	145	150	155	
ccc cac ccg tga tgtcatttcc cggaggtaac cagccactca gaggagagcc				834
Pro His Pro				
ccacacccag ctcacgtatt tattaccgtc accctctcag aaccctccct gctggtacct				894
accctctatt tattagccga ctcgtccctg ctgaatgacg tgccccctcc aagataaggg				954
gcatggaagg acaagacgct caggaattca gtgccttaaa acagaacgag agagaaagaa				1014
agaagccagc cacggatctg tgggagcttc ggcttgggaa gaagcaagac atggacatgg				1074
ccttacaagg ggcaagccgc accccagagg ccctggctct ccagggaact ggagaagaga				1134
agaggaggcc tagaacctgc cctgattccc agctccaccc agagagcagc tctggccccg				1194
gctgcattga aggcattgtag aggggaccca gtctactgta tcctggagat gggacaggac				1254
attcggctct ggagagcaga gcttgcctgt ggagtttgcc cttcagccta gaagtttatg				1314
cttcaccctt tgcaaaggct ctttgtcccc tctctggaac acaggcagag tggcctgggg				1374
ctgagcagag ggcaggctgg aggagcagta gcccgtaggac tttagccgat acaagtctgg				1434
gttgtgtgtc ttcgtggtac agctacggga agtgagccga ctcctggagg gcccttgtag				1494
cccaccggtt gtctctgccg ggactaactg ccaagccaga ttctcttgaa taaagcattc				1554
tagtctggaa aaaaaaaaaa aaaaaa				1580

<210> 24
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 24

Met	Leu	Val	Met	Lys	Leu	Phe	Thr	Cys	Phe	Leu	Gln	Val	Leu	Ala	Gly
1				5					10					15	

Leu	Ala	Val	His	Ser	Gln	Gly	Ala	Leu	Ser	Ala	Gly	Asn	Asn	Ser	Thr
			20					25				30			

Glu	Val	Glu	Val	Val	Pro	Phe	Asn	Glu	Val	Trp	Gly	Arg	Ser	Tyr	Cys
		35					40					45			

Arg Pro Met Glu Lys Leu Val Tyr Ile Leu Asp Glu Tyr Pro Asp Glu
50 55 60

Val Ser His Ile Phe Ser Pro Ser Cys Val Leu Leu Ser Arg Cys Ser
65 70 75 80

Gly Cys Cys Gly Asp Glu Gly Leu His Cys Val Pro Ile Lys Thr Ala
85 90 95

Asn Ile Thr Met Gln Ile Leu Lys Ile Pro Pro Asn Arg Asp Pro His
100 105 110

Phe Tyr Val Glu Met Thr Phe Ser Gln Asp Val Leu Cys Glu Cys Arg
115 120 125

Pro Ile Leu Glu Thr Thr Lys Ala Glu Arg Arg Lys Thr Lys Gly Lys
130 135 140

Arg Lys Arg Ser Arg Asn Ser Gln Thr Glu Glu Pro His Pro
145 150 155

<210> 25
<211> 2879
<212> DNA
<213> Mouse

<220>
<221> CDS
<222> (223).. (2124)
<223>

<400> 25
ggcacgaggg ccacccgagt cgccggcgctc gccacctgca cttggctctg gacccccgcg 60
gacagagccc cggccggccg ccgcttcccg ccgcctgccc tgcccacctg ccaggtatta 120
ccacttaaag aaaccctttt accggcaaac ctatgctaaa gagtataagt aacaaaggaa 180
accaaacagt tatctgtcaa gtaacaagca tttaatgaca ga atg gct cac ctt 234
Met Ala His Leu
1

aag cga cta gta aaa ttg cac att aaa aga cat tac cac aga aag ttc Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr His Arg Lys Phe 5 10 15 20	282
tgg aag ctg ggt gca gtc atc ttt ttc ttt tta gta gtt ctg att tta Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Leu Val Val Leu Ile Leu 25 30 35	330
atg caa aga gaa gta agt gtt cag tat tcc aag gag gaa tca aag atg Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu Glu Ser Lys Met 40 45 50	378
gag agg aac ttg aaa aac aaa aac aaa atg ttg gat ttt atg ctc gaa Glu Arg Asn Leu Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp Phe Met Leu Glu 55 60 65	426
gct gta aat aat att aaa gat gca atg cca aag atg caa ata gga gcg Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met Gln Ile Gly Ala 70 75 80	474
ccc att aag gag aat atc gac gtc cgc gag aga ccc tgt ctg caa ggg Pro Ile Lys Glu Asn Ile Asp Val Arg Glu Arg Pro Cys Leu Gln Gly 85 90 95 100	522
tac tac aca gcc gcg gag ttg aag ccg gtt ttt gat cgc cca cct cag Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Phe Asp Arg Pro Pro Gln 105 110 115	570
gat tct aac gca cct ggt gct tct ggc aag ccg ttt aag atc acc cac Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Pro Phe Lys Ile Thr His 120 125 130	618
ctc agc ccg gag gag cag aag gag aaa gag cga ggg gaa acg aag cac Leu Ser Pro Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly Glu Thr Lys His 135 140 145	666
tgc ttc aac gcc ttt gca agt gac aga att tct ctg cac cgg gac ctt Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu His Arg Asp Leu 150 155 160	714
ggg cct gac acc cga cca cct gaa tgt att gaa caa aaa ttt aag cgc Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln Lys Phe Lys Arg 165 170 175 180	762
tgc ccg ccc ctg cct acc acc agt gtc ata ata gtc ttt cac aat gaa Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val Phe His Asn Glu 185 190 195	810
gca tgg tcc acg ctg ctt agg acc gtc cac agt gtg ctc tat tct tca	858

Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val Leu Tyr Ser Ser	
200 205 210	
cct gcc ata ctg ctg aag gag atc att ttg gtg gat gat gct agt gta	906
Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp Asp Ala Ser Val	
215 220 225	
gac gac tac ctg cat gaa aag ctg gag gaa tac ata aaa cag ttt tct	954
Asp Asp Tyr Leu His Glu Lys Leu Glu Glu Tyr Ile Lys Gln Phe Ser	
230 235 240	
att gtg aaa ata gtc agg cag caa gaa agg aaa ggc ctg atc acc gcg	1002
Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Gln Glu Arg Lys Gly Leu Ile Thr Ala	
245 250 255 260	
cgg ttg cta ggg gca gct gta gca act gcc gag acg ctc acg ttc tta	1050
Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Ala Thr Ala Glu Thr Leu Thr Phe Leu	
265 270 275	
gat gct cac tgt gag tgc ttc tat ggc tgg ctg gaa cct ctg ctg gcc	1098
Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu Pro Leu Leu Ala	
280 285 290	
agg ata gct gag aac tac act gcc gtg gtg agt cca gac atc gca tcc	1146
Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro Asp Ile Ala Ser	
295 300 305	
ata gat cta aac aca ttt gaa ttc aac aag cct tct ccg tac gga agc	1194
Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser Pro Tyr Gly Ser	
310 315 320	
aac cat aac cgt gga aat ttt gac tgg agc ctt tcc ttt ggc tgg gag	1242
Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser Phe Gly Trp Glu	
325 330 335 340	
tca ctt cct gat cat gag aag caa aga agg aaa gat gaa acc tac cca	1290
Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp Glu Thr Tyr Pro	
345 350 355	
att aag acc ccc acc ttt gca gga ggc ctt ttt tct ata tct aaa aaa	1338
Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser Ile Ser Lys Lys	
360 365 370	
tat ttt gag cac att gga agt tac gat gaa gaa atg gaa atc tgg gga	1386
Tyr Phe Glu His Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met Glu Ile Trp Gly	
375 380 385	
ggt gaa aat ata gaa atg tca ttc cga gtg tgg caa tgt ggt ggg cag	1434
Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln Cys Gly Gly Gln	
390 395 400	

ttg gag att atg cct tgc tct gtt gtt gga cat gtt ttt cgc agc aaa	1482
Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val Phe Arg Ser Lys	
405 410 415 420	
agc cct cat acc ttc cca aaa ggc acg cag gtg att gct cgt aac caa	1530
Ser Pro His Thr Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile Ala Arg Asn Gln	
425 430 435	
gtt cgc ctt gca gag gtc tgg atg gac gaa tac aag gaa ata ttt tat	1578
Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys Glu Ile Phe Tyr	
440 445 450	
agg aga aac aca gat gca gca aaa atc gtt aag caa aaa tca ttt ggt	1626
Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln Lys Ser Phe Gly	
455 460 465	
gat ctt tcc aaa aga ttt gaa ata aag aaa cgc ctt cag tgt aaa aat	1674
Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys Lys Arg Leu Gln Cys Lys Asn	
470 475 480	
ttt acc tgg tac ctg aac act att tac ccg gaa gcg tat gtg cca gac	1722
Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Thr Ile Tyr Pro Glu Ala Tyr Val Pro Asp	
485 490 495 500	
ctt aat cct gtt ata tct gga tat att aag agt gtg ggt caa cct tta	1770
Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val Gly Gln Pro Leu	
505 510 515	
tgt ctg gat gtt ggt gag aat aac cag gga ggc aaa cca ttg att ctg	1818
Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys Pro Leu Ile Leu	
520 525 530	
tac acg tgc cac ggc ctc ggg gga aat cag tac ttc gag tat tct gct	1866
Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe Glu Tyr Ser Ala	
535 540 545	
cag cgt gaa atc cgg cac aac atc cag aag gag ctg tgt ctt cat gct	1914
Gln Arg Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu Cys Leu His Ala	
550 555 560	
act cag ggt gtc gtc cag ctg aag gca tgt gtc tat aaa ggt cac agg	1962
Thr Gln Gly Val Val Gln Leu Lys Ala Cys Val Tyr Lys Gly His Arg	
565 570 575 580	
acc atc gcc cct gga gaa cag ata tgg gag att cgg aag gac caa ctt	2010
Thr Ile Ala Pro Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Arg Lys Asp Gln Leu	
585 590 595	
cta tat aat cca tta ttt aaa atg tgc ctt tca tca aat gga gag cat	2058

Leu Tyr Asn Pro Leu Phe Lys Met Cys Leu Ser Ser Asn Gly Glu His	
600 605 610 ...	
cca aac tta gtg cca tgt gac gca aca gat cta ctc caa aaa tgg att	2106
Pro Asn Leu Val Pro Cys Asp Ala Thr Asp Leu Leu Gln Lys Trp Ile	
615 620 625	
ttt agc caa aat gaa taa gtgttcctta aaattaagga gttgaaaagg	2154
Phe Ser Gln Asn Glu	
630	
acatactctt cctcataaaa ctgtgactag gcatacactg tagttgttga aaattatgca	2214
aaagcagcta attgtaactt attccaagtg catttcctta tttatatctt aagatgtcta	2274
tgtagaaccg ctgcagaaac cctgggggtt ctgtctgaaa gcacagcaac tagaatacca	2334
aagacgattc tgaaatgtcc agatgtagaa gagagatgtt tacagtgtga agaaaataat	2394
ttccttagta aagtgaggtg tggttgtaca cttgggggatc tacacacctg catccacaca	2454
ctcacagctg aaaatgtttt ccctaatttt aggggcaata gaaaaagatt tgatactgta	2514
tttttataac tatatagaaa tggatcaatg aaggccagtc atttggcctt tcggtacaaa	2574
ccaggaactt tttatcgatc tagaattcat tgttttaaaa tccaggtaaa cttttgttgt	2634
ctcttgttga cttgtctgtc aaatatttcc ttaaacaatga agttgataag gagaggacta	2694
tttttaacat ttaaattttt ggaaaattta caaatatttt ttagaagccc actccacttg	2754
atgcacatga gtcttcccca aatagctttt ctgaagtgac tatactgtgt gttttctcag	2814
agtacttttt aaaaaataaa taaactttat aaattattag ctgttaaaaa aaaaaaaaaa	2874
aaaaa	2879

<210> 26
 <211> 633
 <212> PRT
 <213> Mouse

<400> 26

Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr
1 5 10 15

His Arg Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Leu Val

20

25

30

Val Leu Ile Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu
 35 40 45

Glu Ser Lys Met Glu Arg Asn Leu Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp
 50 55 60

Phe Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met
 65 70 75 80

Gln Ile Gly Ala Pro Ile Lys Glu Asn Ile Asp Val Arg Glu Arg Pro
 85 90 95

Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Phe Asp
 100 105 110

Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Pro Phe
 115 120 125

Lys Ile Thr His Leu Ser Pro Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly
 130 135 140

Glu Thr Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu
 145 150 155 160

His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln
 165 170 175

Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val
 180 185 190

Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val
 195 200 205

Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp
 210 215 220

Asp Ala Ser Val Asp Asp Tyr Leu His Glu Lys Leu Glu Glu Tyr Ile
225 230 235 240

Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Gln Glu Arg Lys Gly
245 250 255

Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Ala Thr Ala Glu Thr
260 265 270

Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu
275 280 285

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro
290 295 300

Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser
325 330 335

Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp
340 345 350

Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser
355 360 365

Ile Ser Lys Lys Tyr Phe Glu His Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met
370 375 380

Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln
385 390 395 400

Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val
405 410 415

Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Thr Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile

420

425

430

Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys
435 440 445

Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln
450 455 460

Lys Ser Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys Lys Arg Leu
465 470 475 480

Gln Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Thr Ile Tyr Pro Glu Ala
485 490 495

Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val
500 505 510

Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys
515 520 525

Pro Leu Ile Leu Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe
530 535 540

Glu Tyr Ser Ala Gln Arg Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu His Ala Thr Gln Gly Val Val Gln Leu Lys Ala Cys Val Tyr
565 570 575

Lys Gly His Arg Thr Ile Ala Pro Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Arg
580 585 590

Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Leu Phe Lys Met Cys Leu Ser Ser
595 600 605

Asn Gly Glu His Pro Asn Leu Val Pro Cys Asp Ala Thr Asp Leu Leu
610 615 620

Gln Lys Trp Ile Phe Ser Gln Asn Glu
625 630

<210> 27
<211> 5540
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (144)..(1838)
<223>

<400> 27
aattgcttcc ggggagttgc gagggagcga gggggaataa aggacccgcg aggaagggcc 60
cgcggatggc gcgtccctga gggtcgtggc gagttcgcgg agcgtgggaa ggagcggacc 120
ctgctctccc cgggctgcgg gcc atg gcc acg gcg gag cgg aga gcc ctc ggc 173
Met Ala Thr Ala Glu Arg Arg Ala Leu Gly
1 5 10
atc ggc ttc cag tgg ctc tct ttg gcc act ctg gtg ctc atc tgc gcc 221
Ile Gly Phe Gln Trp Leu Ser Leu Ala Thr Leu Val Leu Ile Cys Ala
15 20 25
ggg caa ggg gga cgc agg gag gat ggg ggt cca gcc tgc tac ggc gga 269
Gly Gln Gly Gly Arg Arg Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly
30 35 40
ttt gac ctg tac ttc att ttg gac aaa tca gga agt gtg ctg cac cac 317
Phe Asp Leu Tyr Phe Ile Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His His
45 50 55
tgg aat gaa atc tat tac ttt gtg gaa cag ttg gct cac aaa ttc atc 365
Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr Phe Val Glu Gln Leu Ala His Lys Phe Ile
60 65 70
agc cca cag ttg aga atg tcc ttt att gtt ttc tcc acc cga gga aca 413
Ser Pro Gln Leu Arg Met Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr
75 80 85 90
acc tta atg aaa ctg aca gaa gac aga gaa caa atc cgt caa ggc cta 461
Thr Leu Met Lys Leu Thr Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu
95 100 105
gaa gaa ctc cag aaa gtt ctg cca gga gga gac act tac atg cat gaa 509
Glu Glu Leu Gln Lys Val Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu

110	115	120	
gga ttt gaa agg gcc agt gag cag att tat tat gaa aac aga caa ggg Gly Phe Glu Arg Ala Ser Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Arg Gln Gly 125 130 135			557
tac agg aca gcc agc gtc atc att gct ttg act gat gga gaa ctc cat Tyr Arg Thr Ala Ser Val Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His 140 145 150			605
gaa gat ctc ttt ttc tat tca gag agg gag gct aat agg tct cga gat Glu Asp Leu Phe Phe Tyr Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp 155 160 165 170			653
ctt ggt gca att gtt tac tgt gtt ggt gtg aaa gat ttc aat gag aca Leu Gly Ala Ile Val Tyr Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr 175 180 185			701
cag ctg gcc cgg att gcg gac agt aag gat cat gtg ttt ccc gtg aat Gln Leu Ala Arg Ile Ala Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn 190 195 200			749
gac ggc ttt cag gct ctg caa ggc atc atc cac tca att ttg aag aag Asp Gly Phe Gln Ala Leu Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys 205 210 215			797
tcc tgc atc gaa att cta gca gct gaa cca tcc acc ata tgt gca gga Ser Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly 220 225 230			845
gag tca ttt caa gtt gtc gtg aga gga aac ggc ttc cga cat gcc cgc Glu Ser Phe Gln Val Val Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg 235 240 245 250			893
aac gtg gac agg gtc ctc tgc agc ttc aag atc aat gac tcg gtc aca Asn Val Asp Arg Val Leu Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr 255 260 265			941
ctc aat gag aag ccc ttt tct gtg gaa gat act tat tta ctg tgt cca Leu Asn Glu Lys Pro Phe Ser Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro 270 275 280			989
gcg cct atc tta aaa gaa gtt ggc atg aaa gct gca ctc cag gtc agc Ala Pro Ile Leu Lys Glu Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser 285 290 295			1037
atg aac gat ggc ctc tct ttt atc tcc agt tct gtc atc atc acc acc Met Asn Asp Gly Leu Ser Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr 300 305 310			1085

aca cac tgt tct gac ggt tcc atc ctg gcc atc gcc ctg ctg atc ctg Thr His Cys Ser Asp Gly Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Ile Leu 315 320 325 330	1133
ttc ctg ctc cta gcc ctg gct ctc ctc tgg tgg ttc tgg ccc ctc tgc Phe Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys 335 340 345	1181
tgc act gtg att atc aag gag gtc cct cca ccc cct gcc gag gag agt Cys Thr Val Ile Ile Lys Glu Val Pro Pro Pro Pro Ala Glu Glu Ser 350 355 360	1229
gag gaa gaa gat gat gat ggt ctg cct aag aaa aag tgg cca acg gta Glu Glu Glu Asp Asp Asp Gly Leu Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val 365 370 375	1277
gac gcc tct tat tat ggt ggg aga ggc gtt gga ggc att aaa aga atg Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met 380 385 390	1325
gag gtt cgt tgg gga gaa aag ggc tcc aca gaa gaa ggt gct aag ttg Glu Val Arg Trp Gly Glu Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu 395 400 405 410	1373
gaa aag gca aag aat gca aga gtc aag atg ccg gag cag gaa tat gaa Glu Lys Ala Lys Asn Ala Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu 415 420 425	1421
ttc cct gag ccg cga aat ctc aac aac aat atg cgt cgg cct tct tcc Phe Pro Glu Pro Arg Asn Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser 430 435 440	1469
ccc cgg aag tgg tac tct cca atc aag gga aaa ctc gat gcc ttg tgg Pro Arg Lys Trp Tyr Ser Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp 445 450 455	1517
gtc cta ctg agg aaa gga tat gat cgt gtg tct gtg atg cgt cca cag Val Leu Leu Arg Lys Gly Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln 460 465 470	1565
cca gga gac acg ggg cgc tgc atc aac ttc acc agg gtc aag aac aac Pro Gly Asp Thr Gly Arg Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Asn 475 480 485 490	1613
cag cca gcc aag tac cca ctc aac aac gcc tac cac acc tcc tcg ccg Gln Pro Ala Lys Tyr Pro Leu Asn Asn Ala Tyr His Thr Ser Ser Pro 495 500 505	1661
cct cct gcc ccc atc tac act ccc cca cct cct gcg ccc cac tgc cct Pro Pro Ala Pro Ile Tyr Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro	1709

510	515	520	
ccc ccg ccc ccc agc gcc cct acc cct ccc atc ccg tcc cca cct tcc Pro Pro Pro Pro Ser Ala Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser 525 530 535			1757
acc ctt ccc cct cct ccc cag gct cca cct ccc aac agg gca cct cct Thr Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro 540 545 550			1805
ccc tcc cgc cct cct cca agg cct tct gtc tag agcccaaagt tcctgctctg Pro Ser Arg Pro Pro Pro Arg Pro Ser Val 555 560			1858
ggctctctca gaaacttcag gagatgttag aacaagtcct tccagttaga gaagaggagt			1918
ggtgataaag cccactgacc ttcacacatt ctaaaaattg gttggcaatg ccagtatacc			1978
aacaatcatg atcagctgaa agaaacagat attttaaatt gccagaaaac aatgatgag			2038
gcaactacag tcagatttat agccagccat ctatcacctc tagaagggtc cagagacagt			2098
gaaactgcaa gatgctctca acaggattat gtctcatgga gaccagtaag aaaatcattt			2158
atctgaagggt gaaatgcaga gttggataag aaatacattg ctgggtttct aaaatgctgc			2218
cttcctgcct ctactccacc tccatccctg gactttggac ctttggccta ggagcctaag			2278
gaccttcacc cctgtgcacc acccaagaaa gaggaaaact ttgcctacaa ctttggaaat			2338
gctgggggtcc ctgggtgtgt aagaaactca acatcagacg ggtatgcaga aggatgttct			2398
tctgggattt gcaggtagat aaaaaatgta tggcatcttt tccttgcaaa ttcttccagt			2458
ttccaagtga gaaggggagc aggtgtttac tgatggaaaa ggtatgttgc tatgttgatg			2518
tgtaagtga atcagttgtg tgcaatagac aggggcgtat tcatgggagc atcagccagt			2578
ttctaaaacc cacaggccat cagcagctag aggtggctgg ctttggccag acatggaccc			2638
taaatcaaca gacaatggca ttgtcgaaga gcaacctgtt aatgaatcat gttaaaaatc			2698
aaggtttggc ttcagtttaa atcacttgag gtatgaagtt tctcctgttt tccagagata			2758
aacataagtt gatcttccca aaataccatc attaggacct atcacacaat atcactagtt			2818
ttttttgttt gtttgttttt tgtttttttt cttggtaaag ccatgcacca cagacttctg			2878
ggcagagctg agagacaatg gtcctgacat aataaggatc tttgattaac ccccataagg			2938

catgtgtgtg tatacaaata tacttctctt tggcttttcg acatagaacc tcagctgtta 2998
accaagggga aatacatcag atctgcaaca cagaaatgct ctgcctgaaa tttccacat 3058
gcctaggact caccctattt atccaggtct ttctggatct gtttaatcaa taagccctat 3118
aatcacttgc taaacactgg gcttcacac ccagggataa aaacagagat cattgtcttg 3178
gacctctgc atcagcctat tcaaaattat ctctctctct agctttccac aaatcctaaa 3238
attcctgtcc caagccaccc aaattctcag atcttttctg gaacaaggca gaatataaaa 3298
taaataataca tttagtggct tgggctatgg tctccaaaga tccttcaaaa atacatcaag 3358
ccagcttcat tcactcactt tacttagaac agagatataa gggcctggga tgcatttatt 3418
ttatcaatac caatttttgt ggccatggca gacattgcta atcaatcaca gcactatttc 3478
ctattaagcc cactgatttc ttcacaatcc ttctcaaatt acaattccaa agagccgcca 3538
ctcaacagtc agatgaaccc aacagtcaga tgagagaaat gaaccctact tgctatctct 3598
atcttagaaa gcaaaaaaca acaggagttt ccaggggagaa tgggaaagcc agggggcata 3658
aaaggtacag tcaggggaaa atagatctag gcagagtgcc ttagtcaggg accacgggcg 3718
ctgaatctgc agtgccaaca ccaaactgac acatctccag gtgtacctcc aaccctagcc 3778
ttctcccaca gctgcctaca acagagtctc ccagccttct cagagagcta aaaccagaaa 3838
tttccagact catgaaagca accccccagc ctctcccaa ccctgccgca ttgtctaatt 3898
tttagaacac taggcttctt ctttcatgta gttcctcata agcagggggcc agaatatctc 3958
agccacctgc agtgacattg ctggaccct gaaaaccatt ccataggaga atgggttccc 4018
caggctcaca gtgtagagac attgagccca tcacaactgt tttgactgct ggcagtctaa 4078
aacagtccac ccacccatg gcactgccgc gtgattcccg cggccattca gaagttcaag 4138
ccgagatgct gacgttgctg agcaacgaga tggtagcat cagtgcaa at gcaccattca 4198
gcacatcagt catatgcca gtgcagttac aagatgttgt ttcggcaaag cattttgatg 4258
gaatagggaa ctgcaa atgt atgatgattt tgaaaaggct cagcaggatt tgttcttaaa 4318
ccgactcagt gtgtcatccc cggttattta gaattacagt taagaaggag aaacttctat 4378
aagactgtat gaacaagggtg atatcttcat agtgggctat tacaggcagg aaaatgtttt 4438

aactggttta caaaatccat caatacttgt gtcattccct gtaaaaggca ggagacatgt 4498
gattatgatac aggaaactgc acaaaattat tgttttcagc ccccggtgta ttgtcctttt 4558
gaactgtttt ttttttatta aagccaaatt tgtgttgtat atattcgtat tccatgtgtt 4618
agatggaagc atttcctatc cagtgtgaat aaaaagaaca gttgtagtaa attattataa 4678
agccgatgat atttcatggc aggttattct accaagctgt gcttgttggg ttttcccatg 4738
actgtattgc ttttataaat gtacaaatag ttactgaaat gacgagacc tttgttgcac 4798
agcattaata agaaccitga taagaacat attctgttga cagccagctc acagtttctt 4858
gcctgaagct tgggtgcacc tccagtga cacaagatct ctcttttacc aaagttgaga 4918
acagagctgg tggattaatt aatagtcttc gatatctggc catgggtaac ctcatgttaa 4978
ctatcatcag aatgggcaga gatgatcttg aagtgtcaca tacactaaag tccaaacact 5038
atgtcagatg ggggtaaaat ccattaaaga acaggaaaaa ataattataa gatgataagc 5098
aaatgtttca gcccaatgtc aaccacagta aaaaaaaaaa taatgctgtg taaaatgggt 5158
gaattagttt gcaaactata taaagacata tgcagtaaaa agtctgttaa tgcacatcct 5218
gtgggaatgg agtgttctaa ccaattgcct tttcttgta tctgagctct cctatattat 5278
catactcaga taaccaaatt aaaagaatta gaatatgatt ttaatacac ttaacattaa 5338
actcttctaa ctttcttctt tctgtgataa ttcagaagat agttatggat cttcaatgcc 5398
tctgagtcac tgttataaaa aatcagttat cactatacca tgctatagga gactgggcaa 5458
aacctgtaca atgacaaccc tggaagttgc tttttttaa aaaataataa atttctttaa 5518
tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5540

<210> 28
<211> 564
<212> PRT
<213> human

<400> 28

Met Ala Thr Ala Glu Arg Arg Ala Leu Gly Ile Gly Phe Gln Trp Leu
1 5 10 15

Ser Leu Ala Thr Leu Val Leu Ile Cys Ala Gly Gln Gly Gly Arg Arg
20 25 30

Glu Asp Gly Gly Pro Ala Cys Tyr Gly Gly Phe Asp Leu Tyr Phe Ile
35 40 45

Leu Asp Lys Ser Gly Ser Val Leu His His Trp Asn Glu Ile Tyr Tyr
50 55 60

Phe Val Glu Gln Leu Ala His Lys Phe Ile Ser Pro Gln Leu Arg Met
65 70 75 80

Ser Phe Ile Val Phe Ser Thr Arg Gly Thr Thr Leu Met Lys Leu Thr
85 90 95

Glu Asp Arg Glu Gln Ile Arg Gln Gly Leu Glu Glu Leu Gln Lys Val
100 105 110

Leu Pro Gly Gly Asp Thr Tyr Met His Glu Gly Phe Glu Arg Ala Ser
115 120 125

Glu Gln Ile Tyr Tyr Glu Asn Arg Gln Gly Tyr Arg Thr Ala Ser Val
130 135 140

Ile Ile Ala Leu Thr Asp Gly Glu Leu His Glu Asp Leu Phe Phe Tyr
145 150 155 160

Ser Glu Arg Glu Ala Asn Arg Ser Arg Asp Leu Gly Ala Ile Val Tyr
165 170 175

Cys Val Gly Val Lys Asp Phe Asn Glu Thr Gln Leu Ala Arg Ile Ala
180 185 190

Asp Ser Lys Asp His Val Phe Pro Val Asn Asp Gly Phe Gln Ala Leu
195 200 205

Gln Gly Ile Ile His Ser Ile Leu Lys Lys Ser Cys Ile Glu Ile Leu
210 215 220

Ala Ala Glu Pro Ser Thr Ile Cys Ala Gly Glu Ser Phe Gln Val Val
225 230 235 240

Val Arg Gly Asn Gly Phe Arg His Ala Arg Asn Val Asp Arg Val Leu
245 250 255

Cys Ser Phe Lys Ile Asn Asp Ser Val Thr Leu Asn Glu Lys Pro Phe
260 265 270

Ser Val Glu Asp Thr Tyr Leu Leu Cys Pro Ala Pro Ile Leu Lys Glu
275 280 285

Val Gly Met Lys Ala Ala Leu Gln Val Ser Met Asn Asp Gly Leu Ser
290 295 300

Phe Ile Ser Ser Ser Val Ile Ile Thr Thr Thr His Cys Ser Asp Gly
305 310 315 320

Ser Ile Leu Ala Ile Ala Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Leu Ala Leu
325 330 335

Ala Leu Leu Trp Trp Phe Trp Pro Leu Cys Cys Thr Val Ile Ile Lys
340 345 350

Glu Val Pro Pro Pro Pro Ala Glu Glu Ser Glu Glu Glu Asp Asp Asp
355 360 365

Gly Leu Pro Lys Lys Lys Trp Pro Thr Val Asp Ala Ser Tyr Tyr Gly
370 375 380

Gly Arg Gly Val Gly Gly Ile Lys Arg Met Glu Val Arg Trp Gly Glu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Glu Glu Gly Ala Lys Leu Glu Lys Ala Lys Asn Ala
405 410 415

Arg Val Lys Met Pro Glu Gln Glu Tyr Glu Phe Pro Glu Pro Arg Asn
420 425 430

Leu Asn Asn Asn Met Arg Arg Pro Ser Ser Pro Arg Lys Trp Tyr Ser
435 440 445

Pro Ile Lys Gly Lys Leu Asp Ala Leu Trp Val Leu Leu Arg Lys Gly
450 455 460

Tyr Asp Arg Val Ser Val Met Arg Pro Gln Pro Gly Asp Thr Gly Arg
465 470 475 480

Cys Ile Asn Phe Thr Arg Val Lys Asn Asn Gln Pro Ala Lys Tyr Pro
485 490 495

Leu Asn Asn Ala Tyr His Thr Ser Ser Pro Pro Pro Ala Pro Ile Tyr
500 505 510

Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro His Cys Pro Pro Pro Pro Pro Ser Ala
515 520 525

Pro Thr Pro Pro Ile Pro Ser Pro Pro Ser Thr Leu Pro Pro Pro Pro
530 535 540

Gln Ala Pro Pro Pro Asn Arg Ala Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Pro
545 550 555 560

Arg Pro Ser Val

<210> 29
<211> 1433
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (148).. (900)
<223>

<400> 29

tgtgtgtgtg tgtgtgtgag cgcgcgcgcg cgcgcgcgtg tgtactcgtg cgtgtgcctg 60

tgtgtgcctg ggagtgacct cacagctgcc ggaacataaa gactcacagg tccgcctccc 120

aggctcaaag ctggctctgc aggggac atg aga ggc aca cgc aag acc cac ctc 174

Met Arg Gly Thr Pro Lys Thr His Leu
1 5

ctg gcc ttc tcc ctc ctc tgc ctc ctc tca aag gtg cgt acc cag ctg 222

Leu Ala Phe Ser Leu Leu Cys Leu Leu Ser Lys Val Arg Thr Gln Leu
10 15 20 25

tgc ccg aca cca tgt acc tgc ccc tgg cca cct ccc cga tgc ccg ctg 270

Cys Pro Thr Pro Cys Thr Cys Pro Trp Pro Pro Pro Arg Cys Pro Leu
30 35 40

gga gta ccc ctg gtg ctg gat ggc tgt ggc tgc tgc cgg gta tgt gca 318

Gly Val Pro Leu Val Leu Asp Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala
45 50 55

cgg cgg ctg ggg gag ccc tgc gac caa ctc cac gtc tgc gac gcc agc 366

Arg Arg Leu Gly Glu Pro Cys Asp Gln Leu His Val Cys Asp Ala Ser
60 65 70

cag ggc ctg gtc tgc cag ccc ggg gca gga ccc ggt ggc cgg ggg gcc 414

Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro Gly Ala Gly Pro Gly Gly Arg Gly Ala
75 80 85

ctg tgc ctc ttg gca gag gac gac agc agc tgt gag gtg aac ggc cgc 462

Leu Cys Leu Leu Ala Glu Asp Asp Ser Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg
90 95 100 105

ctg tat cgg gaa ggg gag acc ttc cag ccc cac tgc agc atc cgc tgc 510

Leu Tyr Arg Glu Gly Glu Thr Phe Gln Pro His Cys Ser Ile Arg Cys
110 115 120

cgc tgc gag gac ggc ggc ttc acc tgc gtg ccg ctg tgc agc gag gat 558

Arg Cys Glu Asp Gly Gly Phe Thr Cys Val Pro Leu Cys Ser Glu Asp
125 130 135

gtg cgg ctg ccc agc tgg gac tgc ccc cac ccc agg agg gtc gag gtc 606

Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Glu Val
140 145 150

ctg ggc aag tgc tgc cct gag tgg gtg tgc ggc caa gga ggg gga ctg 654

Leu Gly Lys Cys Cys Pro Glu Trp Val Cys Gly Gln Gly Gly Gly Leu
155 160 165

ggg acc cag ccc ctt cca gcc caa gga ccc cag ttt tct ggc ctt gtc 702

Met Arg Gly Thr Pro Lys Thr His Leu Leu Ala Phe Ser Leu Leu Cys

1	5	10	15
Leu Leu Ser Lys Val Arg Thr Gln Leu Cys Pro Thr Pro Cys Thr Cys	20	25	30
Pro Trp Pro Pro Pro Arg Cys Pro Leu Gly Val Pro Leu Val Leu Asp	35	40	45
Gly Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Arg Arg Leu Gly Glu Pro Cys	50	55	60
Asp Gln Leu His Val Cys Asp Ala Ser Gln Gly Leu Val Cys Gln Pro	65	70	75
Gly Ala Gly Pro Gly Gly Arg Gly Ala Leu Cys Leu Leu Ala Glu Asp	85	90	95
Asp Ser Ser Cys Glu Val Asn Gly Arg Leu Tyr Arg Glu Gly Glu Thr	100	105	110
Phe Gln Pro His Cys Ser Ile Arg Cys Arg Cys Glu Asp Gly Gly Phe	115	120	125
Thr Cys Val Pro Leu Cys Ser Glu Asp Val Arg Leu Pro Ser Trp Asp	130	135	140
Cys Pro His Pro Arg Arg Val Glu Val Leu Gly Lys Cys Cys Pro Glu	145	150	155
Trp Val Cys Gly Gln Gly Gly Gly Leu Gly Thr Gln Pro Leu Pro Ala	165	170	175
Gln Gly Pro Gln Phe Ser Gly Leu Val Ser Ser Leu Pro Pro Gly Val	180	185	190
Pro Cys Pro Glu Trp Ser Thr Ala Trp Gly Pro Cys Ser Thr Thr Cys	195	200	205

Gly Leu Gly Met Ala Thr Arg Val Ser Asn Gln Asn Arg Phe Cys Arg
 210 215 220

Leu Glu Thr Gln Arg Arg Leu Cys Leu Ser Arg Pro Cys Pro Pro Ser
 225 230 235 240

Arg Gly Arg Ser Pro Gln Asn Ser Ala Phe
 245 250

<210> 31
 <211> 2502
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (55)..(2154)
 <223>

<400> 31
 gaattcgtgg gtcgtgctgc gtcgacaacg gtagtgacgc gtattgcctg gagg atg 57
 Met
 1

gcg gac gcc ggc att cgc cgc gtg gtt ccc agc gac ctg tat ccc ctc 105
 Ala Asp Ala Gly Ile Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro Leu
 5 10 15

gtg ctc ggc ttc ctg cgc gat aac caa ctc tca gag gtg gcc aat aag 153
 Val Leu Gly Phe Leu Arg Asp Asn Gln Leu Ser Glu Val Ala Asn Lys
 20 25 30

ttc gcc aaa gcg aca gga gct aca cag cag gat gcc aat gcc tct tcc 201
 Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser Ser
 35 40 45

ctc tta gac atc tat agc ttc tgg ctc aag tct gcc aag gtc cca gag 249
 Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Ala Lys Val Pro Glu
 50 55 60 65

cga aag tta cag gca aat gga cca gtg gct aag aaa gct aag aag aag 297
 Arg Lys Leu Gln Ala Asn Gly Pro Val Ala Lys Lys Ala Lys Lys Lys
 70 75 80

gcc tca tcc agt gac agt gag gac agc agc gag gag gag gag gaa gtt 345
 Ala Ser Ser Ser Asp Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu Val

85	90	95	
caa ggg cct cca gca aag aag gct gct gta cct gcc aag cga gtc ggt Gln Gly Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Val Pro Ala Lys Arg Val Gly 100 105 110			393
ctg cct cct ggg aag gct gca gcc aaa gca tca gag agt agc agc agt Leu Pro Pro Gly Lys Ala Ala Lys Ala Ser Glu Ser Ser Ser Ser 115 120 125			441
gaa gag tcc aga gat gat gat gat gag gag gac caa aag aaa cag cct Glu Glu Ser Arg Asp Asp Asp Asp Glu Glu Asp Gln Lys Lys Gln Pro 130 135 140 145			489
gtc cag aag gga gtt aag ccc caa gcc aag gca gcc aaa gct cct cct Val Gln Lys Gly Val Lys Pro Gln Ala Lys Ala Ala Lys Ala Pro Pro 150 155 160			537
aag aag gcc aag agc tct gat tct gat tct gac tca agc tcc gag gat Lys Lys Ala Lys Ser Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Asp 165 170 175			585
gag cca cca aag aac cag aag cca aag ata aca cct gtg aca gtt aaa Glu Pro Pro Lys Asn Gln Lys Pro Lys Ile Thr Pro Val Thr Val Lys 180 185 190			633
gct cag act aaa gcc cct ccc aaa cca gct cga gca gca cct aaa ata Ala Gln Thr Lys Ala Pro Pro Lys Pro Ala Arg Ala Ala Pro Lys Ile 195 200 205			681
gcc aat ggt aaa gca gcc agt agc agc agt agc agc agc agc agc agt Ala Asn Gly Lys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser 210 215 220 225			729
agc agt gat gac tca gag gag gag aag gca gca gcc acc ccc aag aag Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys Ala Ala Ala Thr Pro Lys Lys 230 235 240			777
act gta cct aaa aag caa gtt gtg gcc aaa gcc cca gtg aaa gca gct Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val Ala Lys Ala Pro Val Lys Ala Ala 245 250 255			825
acc acc cct acc cgg aag agt tct agc agt gag gat tcc tcc agt gac Thr Thr Pro Thr Arg Lys Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser Asp 260 265 270			873
gag gaa gag gag caa aaa aaa ccc atg aaa aat aaa cca ggt ccc tac Glu Glu Glu Glu Gln Lys Lys Pro Met Lys Asn Lys Pro Gly Pro Tyr 275 280 285			921

agt tac gcc ccc ccg cct tct gct ccc cca cca aag aag tct ctg gga Ser Tyr Ala Pro Pro 295 Ser Ala Pro Pro 300 Lys Lys Ser Leu Gly 305	969
acc cag cct ccc aag aag gct gtg gag aag cag cag cct gtg gaa agc Thr Gln Pro Pro 310 Lys Lys Ala Val 315 Glu Lys Gln Gln Pro Val Glu Ser 320	1017
agt gaa gac agc agt gat gag tct gat tca agt tct gaa gaa gag aag Ser Glu Asp Ser Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu Lys 325 330 335	1065
aaa ccc cca act aag gca gta gtc tct aaa gca acc act aaa cca cct Lys Pro Pro Thr 340 Lys Ala Val Val 345 Ser Lys Ala Thr Thr Lys Pro Pro 350	1113
cca gca aag aaa gca gca gag agc tct tca gac agc tca gac tct gac Pro Ala Lys Lys Ala Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser Asp 355 360 365	1161
agc tct gag gat gat gaa gct cct tct aag cca gct ggt acc acc aag Ser Ser Glu Asp Asp 370 Glu Ala Pro Ser Lys Pro Ala Gly Thr Thr Lys 375 380 385	1209
aat tct tca aat aag cca gct gtc acc acc aag tca cct gca gtg aag Asn Ser Ser Asn 390 Lys Pro Ala Val Thr Thr Lys Ser Pro Ala Val Lys 395 400	1257
cca gct gca gcc ccc aag caa cct gtg ggc ggt ggc cag aag ctt ctg Pro Ala Ala Ala Pro 405 Lys Gln Pro Val Gly Gly Gly Gln Lys Leu Leu 410 415	1305
acg aga aag gct gac agc agc tcc agc gag gaa gag agc agc tcc agt Thr Arg Lys Ala Asp 420 Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser Ser 425 430	1353
gag gag gag aag aca aag aag atg gtg gcc acc act aag ccc aag gcg Glu Glu Glu Lys Thr 435 Lys Lys Met Val Ala Thr Thr Lys Pro Lys Ala 440 445	1401
act gcc aaa gca gct cta tct ctg cct gcc aag cag gct cct cag ggt Thr Ala Lys Ala Ala 450 Leu Ser Leu Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln Gly 455 460 465	1449
agt agg gac agc agc tct gat tca gac agc tcc agc agt gag gag gag Ser Arg Asp Ser Ser 470 Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu 475 480	1497
gaa gag aag aca tct aag tct gca gtt aag aag aag cca cag aag gta Glu Glu Lys Thr Ser 485 Lys Ser Ala Val Lys Lys Lys Pro Gln Lys Val 490	1545

485	490	495	
gca gga ggt gca gcc cct tcc aag cca gcc tct gca aag aaa gga aag Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Lys Lys Gly Lys 500 505 510			1593
gct gag agc agc aac agt tct tct tct gat gac tcc agt gag gaa gag Ala Glu Ser Ser Asn Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Ser Glu Glu Glu 515 520 525			1641
gaa gag aag ctc aag ggc aag ggc tct cca aga cca caa gcc ccc aag Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Gly Ser Pro Arg Pro Gln Ala Pro Lys 530 535 540 545			1689
gcc aat ggc acc tct gca ctg act gcc cag aat gga aaa gca gct aag Ala Asn Gly Thr Ser Ala Leu Thr Ala Gln Asn Gly Lys Ala Ala Lys 550 555 560			1737
aac agt gag gag gag gaa gaa gaa aag aaa aag gcg gca gtg gta gtt Asn Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Val Val Val 565 570 575			1785
tcc aaa tca ggt tca tta aag aag cgg aag cag aat gag gct gcc aag Ser Lys Ser Gly Ser Leu Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Ala Ala Lys 580 585 590			1833
gag gca gag act cct cag gcc aag aag ata aag ctt cag acc cct aac Glu Ala Glu Thr Pro Gln Ala Lys Lys Ile Lys Leu Gln Thr Pro Asn 595 600 605			1881
aca ttt cca aaa agg aag aaa gga gaa aaa agg gca tca tcc cca ttc Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Lys Arg Ala Ser Ser Pro Phe 610 615 620 625			1929
cga agg gtc agg gag gag gaa att gag gtg gat tca cga gtt gcg gac Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala Asp 630 635 640			1977
aac tcc ttt gat gcc aag cga ggt gca gcc gga gac tgg gga gag cga Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu Arg 645 650 655			2025
gcc aat cag gtt ttg aag ttc acc aaa ggc aag tcc ttt cgg cat gag Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His Glu 660 665 670			2073
aaa acc aag aag aag cgg ggc agc tac cgg gga ggc tca atc tct gtc Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser Val 675 680 685			2121

cag gtc aat tct att aag ttt gac agc gag tga cctgaggcca tcttcggtga 2174
 Gln Val Asn Ser Ile Lys Phe Asp Ser Glu
 690 695

agcaagggtg atgatcggag actacttact ttctccagtg gacctgggaa ccctcaggtc 2234

tctaggtgag ggtcttgatg aggacagaag tttagagtag gtcctaagac tttacagtgt 2294

aacatcctct ctggtccttt tctgtgttcc tagttttgta cagacttggt tttgagtgtt 2354

gagtagcagg gacaaaataa gggaatgtta tttttaaga aaattcattt tcattgttgt 2414

ctccttcctt ttctgtgaaa gtcctcatac tgagaaattt gtatatattta tattaaatca 2474

cttactattg aaaaaaaaaa aggaattc 2502

<210> 32

<211> 699

<212> PRT

<213> human

<400> 32

Met Ala Asp Ala Gly Ile Arg Arg Val Val Pro Ser Asp Leu Tyr Pro
 1 5 10 15

Leu Val Leu Gly Phe Leu Arg Asp Asn Gln Leu Ser Glu Val Ala Asn
 20 25 30

Lys Phe Ala Lys Ala Thr Gly Ala Thr Gln Gln Asp Ala Asn Ala Ser
 35 40 45

Ser Leu Leu Asp Ile Tyr Ser Phe Trp Leu Lys Ser Ala Lys Val Pro
 50 55 60

Glu Arg Lys Leu Gln Ala Asn Gly Pro Val Ala Lys Lys Ala Lys Lys
 65 70 75 80

Lys Ala Ser Ser Ser Asp Ser Glu Asp Ser Ser Glu Glu Glu Glu Glu
 85 90 95

Val Gln Gly Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Val Pro Ala Lys Arg Val
 100 105 110

Gly Leu Pro Pro Gly Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ser Glu Ser Ser Ser
115 120 125

Ser Glu Glu Ser Arg Asp Asp Asp Asp Glu Glu Asp Gln Lys Lys Gln
130 135 140

Pro Val Gln Lys Gly Val Lys Pro Gln Ala Lys Ala Ala Lys Ala Pro
145 150 155 160

Pro Lys Lys Ala Lys Ser Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Glu
165 170 175

Asp Glu Pro Pro Lys Asn Gln Lys Pro Lys Ile Thr Pro Val Thr Val
180 185 190

Lys Ala Gln Thr Lys Ala Pro Pro Lys Pro Ala Arg Ala Ala Pro Lys
195 200 205

Ile Ala Asn Gly Lys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
210 215 220

Ser Ser Ser Asp Asp Ser Glu Glu Glu Lys Ala Ala Ala Thr Pro Lys
225 230 235 240

Lys Thr Val Pro Lys Lys Gln Val Val Ala Lys Ala Pro Val Lys Ala
245 250 255

Ala Thr Thr Pro Thr Arg Lys Ser Ser Ser Ser Glu Asp Ser Ser Ser
260 265 270

Asp Glu Glu Glu Glu Gln Lys Lys Pro Met Lys Asn Lys Pro Gly Pro
275 280 285

Tyr Ser Tyr Ala Pro Pro Pro Ser Ala Pro Pro Pro Lys Lys Ser Leu
290 295 300

Gly Thr Gln Pro Pro Lys Lys Ala Val Glu Lys Gln Gln Pro Val Glu
305 310 315 320

Ser Ser Glu Asp Ser Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ser Ser Glu Glu Glu
325 330 335

Lys Lys Pro Pro Thr Lys Ala Val Val Ser Lys Ala Thr Thr Lys Pro
340 345 350

Pro Pro Ala Lys Lys Ala Ala Glu Ser Ser Ser Asp Ser Ser Asp Ser
355 360 365

Asp Ser Ser Glu Asp Asp Glu Ala Pro Ser Lys Pro Ala Gly Thr Thr
370 375 380

Lys Asn Ser Ser Asn Lys Pro Ala Val Thr Thr Lys Ser Pro Ala Val
385 390 395 400

Lys Pro Ala Ala Ala Pro Lys Gln Pro Val Gly Gly Gly Gln Lys Leu
405 410 415

Leu Thr Arg Lys Ala Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ser Ser
420 425 430

Ser Glu Glu Glu Lys Thr Lys Lys Met Val Ala Thr Thr Lys Pro Lys
435 440 445

Ala Thr Ala Lys Ala Ala Leu Ser Leu Pro Ala Lys Gln Ala Pro Gln
450 455 460

Gly Ser Arg Asp Ser Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ser Ser Ser Glu Glu
465 470 475 480

Glu Glu Glu Lys Thr Ser Lys Ser Ala Val Lys Lys Lys Pro Gln Lys
485 490 495

Val Ala Gly Gly Ala Ala Pro Ser Lys Pro Ala Ser Ala Lys Lys Gly
500 505 510

Lys Ala Glu Ser Ser Asn Ser Ser Ser Ser Asp Asp Ser Ser Glu Glu
515 520 525

Glu Glu Glu Lys Leu Lys Gly Lys Gly Ser Pro Arg Pro Gln Ala Pro
530 535 540

Lys Ala Asn Gly Thr Ser Ala Leu Thr Ala Gln Asn Gly Lys Ala Ala
545 550 555 560

Lys Asn Ser Glu Glu Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys Ala Ala Val Val
565 570 575

Val Ser Lys Ser Gly Ser Leu Lys Lys Arg Lys Gln Asn Glu Ala Ala
580 585 590

Lys Glu Ala Glu Thr Pro Gln Ala Lys Lys Ile Lys Leu Gln Thr Pro
595 600 605

Asn Thr Phe Pro Lys Arg Lys Lys Gly Glu Lys Arg Ala Ser Ser Pro
610 615 620

Phe Arg Arg Val Arg Glu Glu Glu Ile Glu Val Asp Ser Arg Val Ala
625 630 635 640

Asp Asn Ser Phe Asp Ala Lys Arg Gly Ala Ala Gly Asp Trp Gly Glu
645 650 655

Arg Ala Asn Gln Val Leu Lys Phe Thr Lys Gly Lys Ser Phe Arg His
660 665 670

Glu Lys Thr Lys Lys Lys Arg Gly Ser Tyr Arg Gly Gly Ser Ile Ser
675 680 685

Val Gln Val Asn Ser Ile Lys Phe Asp Ser Glu
690 695

出証特 2004-3106775

gag gca ctg atg aag tcg gtg aag ctg ctg cag gcc ctg gcc cag tac Glu Ala Leu Met Lys Ser Val Lys Leu Leu Gln Ala Leu Ala Gln Tyr 155 160 165	532
caa aac cac ttg cag gag cag ccc cgg aag gcc ctg gtg gac atc ctc Gln Asn His Leu Gln Glu Gln Pro Arg Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu 170 175 180 185	580
tcc gag gtc tcg aag gcc aca ttg cag gag atc ctg ccg gag gtc ctc Ser Glu Val Ser Lys Ala Thr Leu Gln Glu Ile Leu Pro Glu Val Leu 190 195 200	628
aaa gcc gac ttg aat ata ata ctc agc tcc cct gaa cag cta gag ctc Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ile Leu Ser Ser Pro Glu Gln Leu Glu Leu 205 210 215	676
ttc ctc ctg gcc cag cag aag gtg ccc tcc aag ctc aag aag ctg gtg Phe Leu Leu Ala Gln Gln Lys Val Pro Ser Lys Leu Lys Lys Leu Val 220 225 230	724
gga tcc gtg aac cta ttc tca gat gag aat gtc ccc agg ctg gtg aat Gly Ser Val Asn Leu Phe Ser Asp Glu Asn Val Pro Arg Leu Val Asn 235 240 245	772
gtg ctg aag atg gcc gcc tcc tct gtg aag aag gac cgc aag ctg ccc Val Leu Lys Met Ala Ala Ser Ser Val Lys Lys Asp Arg Lys Leu Pro 250 255 260 265	820
gcc att gct ctg gac ctg ctc cgc ctg gcg ctc aag gaa gac aag ttc Ala Ile Ala Leu Asp Leu Leu Arg Leu Ala Leu Lys Glu Asp Lys Phe 270 275 280	868
cca cgg ttc tgg aag gag gtg gtg gaa caa ggg ctg ctg aag atg cag Pro Arg Phe Trp Lys Glu Val Val Glu Gln Gly Leu Leu Lys Met Gln 285 290 295	916
ttc tgg cca gcc agc tac ctg tgt ttc cac ctg ctg ggc gcg gcc ctg Phe Trp Pro Ala Ser Tyr Leu Cys Phe His Leu Leu Gly Ala Ala Leu 300 305 310	964
ccc ctg ctg acc aag gag cag ctg cac ctg gtg atg cag gga gac gtg Pro Leu Leu Thr Lys Glu Gln Leu His Leu Val Met Gln Gly Asp Val 315 320 325	1012
atc cgc cat tac ggg gag cac gtg tgc act gct aag ctc cca aag cag Ile Arg His Tyr Gly Glu His Val Cys Thr Ala Lys Leu Pro Lys Gln 330 335 340 345	1060
ttc aag ttt gcc cca gag atg gac gat tac gtg ggc acc ttc cta gag	1108

Phe	Lys	Phe	Ala	Pro	Glu	Met	Asp	Asp	Tyr	Val	Gly	Thr	Phe	Leu	Glu	
				350					355					360		
ggg	tgc	cag	gat	gac	cct	gag	cgg	cag	ctg	gcc	gtg	cta	gtg	gcc	ttc	1156
Gly	Cys	Gln	Asp	Asp	Pro	Glu	Arg	Gln	Leu	Ala	Val	Leu	Val	Ala	Phe	
			365					370					375			
tca	tct	gtc	acc	aac	caa	ggc	ctc	cct	gtc	acg	cct	act	ttc	tgg	cgg	1204
Ser	Ser	Val	Thr	Asn	Gln	Gly	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Thr	Phe	Trp	Arg	
		380					385					390				
gtc	gtg	cgg	ttc	ctg	agc	cct	ccg	gcc	ctg	cag	ggc	tat	gtg	gcc	tgg	1252
Val	Val	Arg	Phe	Leu	Ser	Pro	Pro	Ala	Leu	Gln	Gly	Tyr	Val	Ala	Trp	
	395					400					405					
ctg	cgg	gcc	atg	ttt	ctc	cag	cca	gac	ctg	gac	tcc	ttg	gtt	gac	ttc	1300
Leu	Arg	Ala	Met	Phe	Leu	Gln	Pro	Asp	Leu	Asp	Ser	Leu	Val	Asp	Phe	
410					415				420					425		
agc	acc	aac	aac	cag	aag	aaa	gcc	cag	gat	tca	tcg	ctc	cac	atg	cct	1348
Ser	Thr	Asn	Asn	Gln	Lys	Lys	Ala	Gln	Asp	Ser	Ser	Leu	His	Met	Pro	
				430				435					440			
gag	cga	gct	gtg	ttc	cgg	ctg	agg	aaa	tgg	atc	atc	ttt	cga	ttg	gtg	1396
Glu	Arg	Ala	Val	Phe	Arg	Leu	Arg	Lys	Trp	Ile	Ile	Phe	Arg	Leu	Val	
		445					450					455				
agc	att	gtg	gac	agc	ctg	cac	ctg	gag	atg	gag	gag	gcc	ttg	act	gag	1444
Ser	Ile	Val	Asp	Ser	Leu	His	Leu	Glu	Met	Glu	Glu	Ala	Leu	Thr	Glu	
	460						465					470				
cag	gtg	gcc	agg	ttt	tgt	ttg	ttc	cac	tcg	ttc	ttt	gtc	aca	aag	aag	1492
Gln	Val	Ala	Arg	Phe	Cys	Leu	Phe	His	Ser	Phe	Phe	Val	Thr	Lys	Lys	
	475					480					485					
ccc	aca	tcc	cag	atc	cct	gag	aca	aag	cac	ccg	ttc	tcc	ttc	cct	ttg	1540
Pro	Thr	Ser	Gln	Ile	Pro	Glu	Thr	Lys	His	Pro	Phe	Ser	Phe	Pro	Leu	
490					495				500					505		
gaa	aac	cag	gcc	cga	gag	gct	gtc	agc	agt	gcc	ttc	ttc	agt	ctg	ttg	1588
Glu	Asn	Gln	Ala	Arg	Glu	Ala	Val	Ser	Ser	Ala	Phe	Phe	Ser	Leu	Leu	
			510					515					520			
cag	acc	ctc	agc	acg	cag	ttc	aag	cag	gca	ccg	ggc	cag	acc	cag	ggt	1636
Gln	Thr	Leu	Ser	Thr	Gln	Phe	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Thr	Gln	Gly	
		525					530					535				
ggg	cag	ccc	tgg	acc	tac	cac	ctg	gtg	caa	ttc	gca	gac	ctc	ctg	ttg	1684
Gly	Gln	Pro	Trp	Thr	Tyr	His	Leu	Val	Gln	Phe	Ala	Asp	Leu	Leu	Leu	
		540					545					550				

aat cac agc cac aac gtg acc acc gtg aca ccc ttc act gcg cag cag	1732
Asn His Ser His Asn Val Thr Thr Val Thr Pro Phe Thr Ala Gln Gln	
555 560 565	
cac cag gcc tgg gac cgg atg ctg cag act ctg aag gag ctg gag gcc	1780
His Gln Ala Trp Asp Arg Met Leu Gln Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala	
570 575 580 585	
cac tcc gca gag gcc agg gct gct gcc ttc cag cac ctt ctg ctc ttc	1828
His Ser Ala Glu Ala Arg Ala Ala Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Phe	
590 595 600	
gtg ggc atc cac ctc ctc aag tcc cct gca gag agc tgt gac ctg ctg	1876
Val Gly Ile His Leu Leu Lys Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Leu Leu	
605 610 615	
ggt gac atc cag acc tgc atc agg aaa agt ctg gga gag aag ccc cgc	1924
Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile Arg Lys Ser Leu Gly Glu Lys Pro Arg	
620 625 630	
cgg agc cgc acc aag acc atc gac ccc cag gaa ccc ccg tgg gta gag	1972
Arg Ser Arg Thr Lys Thr Ile Asp Pro Gln Glu Pro Pro Trp Val Glu	
635 640 645	
gtg ctg gtg gag atc ttg ctg gcc ctg ttg gcc cag ccc agc cac ctc	2020
Val Leu Val Glu Ile Leu Leu Ala Leu Leu Ala Gln Pro Ser His Leu	
650 655 660 665	
atg cgc cag gtg gcc cgg agc gtg ttt ggc cac atc tgc tcc cac ctg	2068
Met Arg Gln Val Ala Arg Ser Val Phe Gly His Ile Cys Ser His Leu	
670 675 680	
acc ccg cgt gcc ctg cag cta att ctg gat gtg ctg aac ccc gag acc	2116
Thr Pro Arg Ala Leu Gln Leu Ile Leu Asp Val Leu Asn Pro Glu Thr	
685 690 695	
agt gag gat gag aat gac cgt gtg gtg gtg acg gac gat tct gat gag	2164
Ser Glu Asp Glu Asn Asp Arg Val Val Val Thr Asp Asp Ser Asp Glu	
700 705 710	
cgg cgg ctg aag ggt gca gag gac aag agc gag gaa ggt gag gac aac	2212
Arg Arg Leu Lys Gly Ala Glu Asp Lys Ser Glu Glu Gly Glu Asp Asn	
715 720 725	
aga agc tca gag agt gaa gag gag agc gag ggg gag gag agc gag gag	2260
Arg Ser Ser Glu Ser Glu Glu Glu Ser Glu Gly Glu Glu Ser Glu Glu	
730 735 740 745	
gag gag cgc gac ggg gac gtg gat cag ggc ttc cgg gaa cag ctg atg	2308

Glu	Glu	Arg	Asp	Gly	Asp	Val	Asp	Gln	Gly	Phe	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	
				750					755					760		
acc	gtg	ctg	cag	gct	ggg	aag	gcg	ctg	ggt	gga	gag	gac	agt	gag	aac	2356
Thr	Val	Leu	Gln	Ala	Gly	Lys	Ala	Leu	Gly	Gly	Glu	Asp	Ser	Glu	Asn	
			765					770					775			
gag	gag	gag	ctg	ggg	gat	gag	gcc	atg	atg	gcc	ctg	gac	cag	agc	ctc	2404
Glu	Glu	Glu	Leu	Gly	Asp	Glu	Ala	Met	Met	Ala	Leu	Asp	Gln	Ser	Leu	
			780					785					790			
gcc	agc	ctc	ttt	gcc	gag	cag	aag	ctg	cgt	atc	cag	gcc	cgg	cga	gac	2452
Ala	Ser	Leu	Phe	Ala	Glu	Gln	Lys	Leu	Arg	Ile	Gln	Ala	Arg	Arg	Asp	
			795				800				805					
gag	aag	aac	aag	ctg	cag	aag	gag	aag	gct	ctg	cgg	cgc	gac	ttc	cag	2500
Glu	Lys	Asn	Lys	Leu	Gln	Lys	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Arg	Asp	Phe	Gln	
810					815					820					825	
atc	cgg	gtg	ctg	gac	ctg	gtg	gag	gtg	cta	gtg	acc	aag	cag	ccc	gag	2548
Ile	Arg	Val	Leu	Asp	Leu	Val	Glu	Val	Leu	Val	Thr	Lys	Gln	Pro	Glu	
				830					835						840	
aat	gcc	ctg	gtc	ctg	gag	ctg	ctg	gag	cgc	ctg	ctg	agc	atc	atc	cgg	2596
Asn	Ala	Leu	Val	Leu	Glu	Leu	Leu	Glu	Pro	Leu	Leu	Ser	Ile	Ile	Arg	
			845					850					855			
cgc	agc	ctg	cgc	agc	agc	agc	tcc	aaa	cag	gag	cag	gac	ctt	ctg	cac	2644
Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Ser	Ser	Ser	Lys	Gln	Glu	Gln	Asp	Leu	Leu	His	
			860					865					870			
aag	acg	gcg	cgc	atc	ttc	acg	cat	cac	ctg	tgc	cgt	gcc	cgg	cgc	tac	2692
Lys	Thr	Ala	Arg	Ile	Phe	Thr	His	His	Leu	Cys	Arg	Ala	Arg	Arg	Tyr	
			875				880				885					
tgc	cac	gac	ttg	ggt	gag	cgc	gca	ggg	gcc	ctg	cac	gcc	cag	gtg	gag	2740
Cys	His	Asp	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Gly	Ala	Leu	His	Ala	Gln	Val	Glu	
890					895					900					905	
cgg	ttg	gtg	cag	cag	gct	ggc	cgc	cag	ccc	gac	tcc	ccc	acc	gcc	ctc	2788
Arg	Leu	Val	Gln	Gln	Ala	Gly	Arg	Gln	Pro	Asp	Ser	Pro	Thr	Ala	Leu	
				910					915						920	
tac	cac	ttc	aac	gcc	tct	ctc	tac	ctg	ctc	cgg	gtc	ttg	aag	ggc	aac	2836
Tyr	His	Phe	Asn	Ala	Ser	Leu	Tyr	Leu	Leu	Arg	Val	Leu	Lys	Gly	Asn	
			925					930						935		
act	gct	gag	ggc	tgc	gtg	cat	gag	aca	cag	gag	aag	cag	aaa	gct	ggc	2884
Thr	Ala	Glu	Gly	Cys	Val	His	Glu	Thr	Gln	Glu	Lys	Gln	Lys	Ala	Gly	
			940				945							950		

act gac ccc agc cac atg ccc acg ggc ccg cag gct gcc agc tgc ttg	2932
Thr Asp Pro Ser His Met Pro Thr Gly Pro Gln Ala Ala Ser Cys Leu	
955 960 965	
gac ttg aac ctg gtg acc cgg gtg tac tcg aca gca ctg agc tcc ttc	2980
Asp Leu Asn Leu Val Thr Arg Val Tyr Ser Thr Ala Leu Ser Ser Phe	
970 975 980 985	
ctg acc aag cgc aac agc ccc ctc aca gtt ccc atg ttc ctc agc ctc	3028
Leu Thr Lys Arg Asn Ser Pro Leu Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu	
990 995 1000	
ttc tcc cgg cac ccg gtg ctc tgt cag agc ctg ctc ccc atc ctg	3073
Phe Ser Arg His Pro Val Leu Cys Gln Ser Leu Leu Pro Ile Leu	
1005 1010 1015	
gtc cag cat atc acg ggc ccg gtg cgg ccc cgt cat cag gcc tgc	3118
Val Gln His Ile Thr Gly Pro Val Arg Pro Arg His Gln Ala Cys	
1020 1025 1030	
ctg ctg ctc cag aag acc ctg tcc atg cgg gag gtg agg tcg tgc	3163
Leu Leu Leu Gln Lys Thr Leu Ser Met Arg Glu Val Arg Ser Cys	
1035 1040 1045	
ttt gag gac ccc gag tgg aag cag ctg atg ggc cag gtc cta gca	3208
Phe Glu Asp Pro Glu Trp Lys Gln Leu Met Gly Gln Val Leu Ala	
1050 1055 1060	
aag gtc acc gag aac ttg cgc gtg ctg ggg gag gcg cag acc aag	3253
Lys Val Thr Glu Asn Leu Arg Val Leu Gly Glu Ala Gln Thr Lys	
1065 1070 1075	
gcg cag cat cag cag gca ctg tcc tcc ctg gag ctg ctc aac gtt	3298
Ala Gln His Gln Gln Ala Leu Ser Ser Leu Glu Leu Leu Asn Val	
1080 1085 1090	
ctc ttc agg acc tgc aaa cat gag aag ctg acc ttg gac ctg acg	3343
Leu Phe Arg Thr Cys Lys His Glu Lys Leu Thr Leu Asp Leu Thr	
1095 1100 1105	
gtg ctc ctg ggt gtg ctg cag ggg caa cag cag agc cta cag cag	3388
Val Leu Leu Gly Val Leu Gln Gly Gln Gln Gln Ser Leu Gln Gln	
1110 1115 1120	
ggg gca cac tcc acc ggc tcc agc cgc ctg cac gac ctc tac tgg	3433
Gly Ala His Ser Thr Gly Ser Ser Arg Leu His Asp Leu Tyr Trp	
1125 1130 1135	
cag gcc atg aaa acc ctg gga gtc cag cgc ccc aag ttg gag aag	3478

Gln	Ala	Met	Lys	Thr	Leu	Gly	Val	Gln	Arg	Pro	Lys	Leu	Glu	Lys	
			1140					1145					1150		
aag	gat	gcc	aag	gag	atc	ccc	agt	gcc	acc	cag	agc	ccc	atc	agt	3523
Lys	Asp	Ala	Lys	Glu	Ile	Pro	Ser	Ala	Thr	Gln	Ser	Pro	Ile	Ser	
			1155					1160					1165		
aag	aag	cgg	aag	aaa	aag	gga	ttc	ttg	cca	gag	acg	aag	aag	cgc	3568
Lys	Lys	Arg	Lys	Lys	Lys	Gly	Phe	Leu	Pro	Glu	Thr	Lys	Lys	Arg	
			1170					1175					1180		
aag	aaa	cgc	aag	tca	gag	gat	ggc	acg	cca	gcg	gag	gat	ggc	aca	3613
Lys	Lys	Arg	Lys	Ser	Glu	Asp	Gly	Thr	Pro	Ala	Glu	Asp	Gly	Thr	
			1185					1190					1195		
cct	gca	gcc	acc	ggc	ggg	agc	cag	ccc	ccc	agc	atg	ggc	agg	aag	3658
Pro	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Ser	Gln	Pro	Pro	Ser	Met	Gly	Arg	Lys	
			1200					1205					1210		
aag	agg	aac	agg	aca	aag	gct	aag	gtc	cca	gcc	cag	gca	aac	ggg	3703
Lys	Arg	Asn	Arg	Thr	Lys	Ala	Lys	Val	Pro	Ala	Gln	Ala	Asn	Gly	
			1215					1220					1225		
acg	cca	acc	acc	aag	agt	cca	gcc	cct	ggc	gcc	ccc	acc	cgg	agc	3748
Thr	Pro	Thr	Thr	Lys	Ser	Pro	Ala	Pro	Gly	Ala	Pro	Thr	Arg	Ser	
			1230					1235					1240		
ccc	agc	acc	cct	gcc	aaa	tcc	cca	aaa	ctg	cag	aag	aaa	aac	cag	3793
Pro	Ser	Thr	Pro	Ala	Lys	Ser	Pro	Lys	Leu	Gln	Lys	Lys	Asn	Gln	
			1245					1250					1255		
aag	ccg	tcc	cag	gtg	aat	gga	gct	ccc	ggg	tcc	ccc	acg	gaa	cct	3838
Lys	Pro	Ser	Gln	Val	Asn	Gly	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Thr	Glu	Pro	
			1260					1265					1270		
gca	ggc	caa	aag	cag	cat	cag	aag	gct	ctt	ccc	aaa	aag	ggg	gtc	3883
Ala	Gly	Gln	Lys	Gln	His	Gln	Lys	Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Gly	Val	
			1275					1280					1285		
ttg	ggc	aaa	tca	cca	ctg	tcc	gcg	ctg	gca	cgg	aaa	aag	gca	agg	3928
Leu	Gly	Lys	Ser	Pro	Leu	Ser	Ala	Leu	Ala	Arg	Lys	Lys	Ala	Arg	
			1290					1295					1300		
ctg	tct	ttg	gtc	atc	agg	agt	ccc	agc	ctg	ctt	cag	agt	ggg	gcc	3973
Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Arg	Ser	Pro	Ser	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Ala	
			1305					1310					1315		
aag	aag	aaa	gca	cag	gtg	agg	aag	gca	ggg	aag	ccc	tga	gcacaggtac	4022	
Lys	Lys	Lys	Ala	Gln	Val	Arg	Lys	Ala	Gly	Lys	Pro				
			1320					1325							

```

gggccccct cagcccctgc ctccatctgc ctgagacgcc tattttttt ttttaaaac 4082
catgatttta atacgcaagc tgtttctaag gcgctgccac tggggagggt ggctgttgcc 4142
gcctgcccgg gcatcctgct ctggcaagca cagcctgagc cattcctgcg ggggtcccag 4202
ggtgcagaga cctccccacc ccagttctg ggctgggatc ctggctccag ggccatgtcc 4262
agggctctgg tgtttgcctg ggttggtgca tgttgatgtg ctggctgcag gcaggtgtga 4322
ccatctctcg tgcctgccac ctctttgcc ccaggctttt ttgctgtgag ggagccacca 4382
gggggtgatt taaatagggt tatttcttca ttacaagag gaatatattt ggcttctctc 4442
ttaagactct gagattcaca atcagcagct ctaaaaaata aaggagcagt ttggcttccg 4502
gaaggaagag gaggctaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 4538

```

<210> 34
 <211> 1328
 <212> PRT
 <213> human

<400> 34

Met Glu Ser Arg Asp Pro Ala Gln Pro Met Ser Pro Gly Glu Ala Thr
 1 5 10 15

Gln Ser Gly Ala Arg Pro Ala Asp Arg Tyr Gly Leu Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Glu Phe Leu Asp Phe Phe Trp Asp Ile Ala Lys Pro Glu Gln Glu
 35 40 45

Thr Arg Leu Ala Ala Thr Glu Lys Leu Leu Glu Tyr Leu Arg Gly Arg
 50 55 60

Pro Lys Gly Ser Glu Met Lys Tyr Ala Leu Lys Arg Leu Ile Thr Gly
 65 70 75 80

Leu Gly Val Gly Arg Glu Thr Ala Arg Pro Cys Tyr Ser Leu Ala Leu
 85 90 95

Ala Gln Leu Leu Gln Ser Phe Glu Asp Leu Pro Leu Cys Ser Ile Leu
100 105 110

Gln Gln Ile Gln Glu Lys Tyr Asp Leu His Gln Val Lys Lys Ala Met
115 120 125

Leu Arg Pro Ala Leu Phe Ala Asn Leu Phe Gly Val Leu Ala Leu Phe
130 135 140

Gln Ser Gly Arg Leu Val Lys Asp Gln Glu Ala Leu Met Lys Ser Val
145 150 155 160

Lys Leu Leu Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Asn His Leu Gln Glu Gln
165 170 175

Pro Arg Lys Ala Leu Val Asp Ile Leu Ser Glu Val Ser Lys Ala Thr
180 185 190

Leu Gln Glu Ile Leu Pro Glu Val Leu Lys Ala Asp Leu Asn Ile Ile
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Glu Gln Leu Glu Leu Phe Leu Leu Ala Gln Gln Lys
210 215 220

Val Pro Ser Lys Leu Lys Lys Leu Val Gly Ser Val Asn Leu Phe Ser
225 230 235 240

Asp Glu Asn Val Pro Arg Leu Val Asn Val Leu Lys Met Ala Ala Ser
245 250 255

Ser Val Lys Lys Asp Arg Lys Leu Pro Ala Ile Ala Leu Asp Leu Leu
260 265 270

Arg Leu Ala Leu Lys Glu Asp Lys Phe Pro Arg Phe Trp Lys Glu Val
275 280 285

Val Glu Gln Gly Leu Leu Lys Met Gln Phe Trp Pro Ala Ser Tyr Leu

290

295

300

Cys Phe His Leu Leu Gly Ala Ala Leu Pro Leu Leu Thr Lys Glu Gln
305 310 315 320

Leu His Leu Val Met Gln Gly Asp Val Ile Arg His Tyr Gly Glu His
325 330 335

Val Cys Thr Ala Lys Leu Pro Lys Gln Phe Lys Phe Ala Pro Glu Met
340 345 350

Asp Asp Tyr Val Gly Thr Phe Leu Glu Gly Cys Gln Asp Asp Pro Glu
355 360 365

Arg Gln Leu Ala Val Leu Val Ala Phe Ser Ser Val Thr Asn Gln Gly
370 375 380

Leu Pro Val Thr Pro Thr Phe Trp Arg Val Val Arg Phe Leu Ser Pro
385 390 395 400

Pro Ala Leu Gln Gly Tyr Val Ala Trp Leu Arg Ala Met Phe Leu Gln
405 410 415

Pro Asp Leu Asp Ser Leu Val Asp Phe Ser Thr Asn Asn Gln Lys Lys
420 425 430

Ala Gln Asp Ser Ser Leu His Met Pro Glu Arg Ala Val Phe Arg Leu
435 440 445

Arg Lys Trp Ile Ile Phe Arg Leu Val Ser Ile Val Asp Ser Leu His
450 455 460

Leu Glu Met Glu Glu Ala Leu Thr Glu Gln Val Ala Arg Phe Cys Leu
465 470 475 480

Phe His Ser Phe Phe Val Thr Lys Lys Pro Thr Ser Gln Ile Pro Glu
485 490 495

Thr Lys His Pro Phe Ser Phe Pro Leu Glu Asn Gln Ala Arg Glu Ala
500 505 510

Val Ser Ser Ala Phe Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ser Thr Gln Phe
515 520 525

Lys Gln Ala Pro Gly Gln Thr Gln Gly Gly Gln Pro Trp Thr Tyr His
530 535 540

Leu Val Gln Phe Ala Asp Leu Leu Leu Asn His Ser His Asn Val Thr
545 550 555 560

Thr Val Thr Pro Phe Thr Ala Gln Gln His Gln Ala Trp Asp Arg Met
565 570 575

Leu Gln Thr Leu Lys Glu Leu Glu Ala His Ser Ala Glu Ala Arg Ala
580 585 590

Ala Ala Phe Gln His Leu Leu Leu Phe Val Gly Ile His Leu Leu Lys
595 600 605

Ser Pro Ala Glu Ser Cys Asp Leu Leu Gly Asp Ile Gln Thr Cys Ile
610 615 620

Arg Lys Ser Leu Gly Glu Lys Pro Arg Arg Ser Arg Thr Lys Thr Ile
625 630 635 640

Asp Pro Gln Glu Pro Pro Trp Val Glu Val Leu Val Glu Ile Leu Leu
645 650 655

Ala Leu Leu Ala Gln Pro Ser His Leu Met Arg Gln Val Ala Arg Ser
660 665 670

Val Phe Gly His Ile Cys Ser His Leu Thr Pro Arg Ala Leu Gln Leu
675 680 685

Ile Leu Asp Val Leu Asn Pro Glu Thr Ser Glu Asp Glu Asn Asp Arg

690

695

700

Val Val Val Thr Asp Asp Ser Asp Glu Arg Arg Leu Lys Gly Ala Glu
705 710 715 720

Asp Lys Ser Glu Glu Gly Glu Asp Asn Arg Ser Ser Glu Ser Glu Glu
725 730 735

Glu Ser Glu Gly Glu Glu Ser Glu Glu Glu Glu Arg Asp Gly Asp Val
740 745 750

Asp Gln Gly Phe Arg Glu Gln Leu Met Thr Val Leu Gln Ala Gly Lys
755 760 765

Ala Leu Gly Gly Glu Asp Ser Glu Asn Glu Glu Glu Leu Gly Asp Glu
770 775 780

Ala Met Met Ala Leu Asp Gln Ser Leu Ala Ser Leu Phe Ala Glu Gln
785 790 795 800

Lys Leu Arg Ile Gln Ala Arg Arg Asp Glu Lys Asn Lys Leu Gln Lys
805 810 815

Glu Lys Ala Leu Arg Arg Asp Phe Gln Ile Arg Val Leu Asp Leu Val
820 825 830

Glu Val Leu Val Thr Lys Gln Pro Glu Asn Ala Leu Val Leu Glu Leu
835 840 845

Leu Glu Pro Leu Leu Ser Ile Ile Arg Arg Ser Leu Arg Ser Ser Ser
850 855 860

Ser Lys Gln Glu Gln Asp Leu Leu His Lys Thr Ala Arg Ile Phe Thr
865 870 875 880

His His Leu Cys Arg Ala Arg Arg Tyr Cys His Asp Leu Gly Glu Arg
885 890 895

Ala Gly Ala Leu His Ala Gln Val Glu Arg Leu Val Gln Gln Ala Gly
 900 905 910

Arg Gln Pro Asp Ser Pro Thr Ala Leu Tyr His Phe Asn Ala Ser Leu
 915 920 925

Tyr Leu Leu Arg Val Leu Lys Gly Asn Thr Ala Glu Gly Cys Val His
 930 935 940

Glu Thr Gln Glu Lys Gln Lys Ala Gly Thr Asp Pro Ser His Met Pro
 945 950 955 960

Thr Gly Pro Gln Ala Ala Ser Cys Leu Asp Leu Asn Leu Val Thr Arg
 965 970 975

Val Tyr Ser Thr Ala Leu Ser Ser Phe Leu Thr Lys Arg Asn Ser Pro
 980 985 990

Leu Thr Val Pro Met Phe Leu Ser Leu Phe Ser Arg His Pro Val Leu
 995 1000 1005

Cys Gln Ser Leu Leu Pro Ile Leu Val Gln His Ile Thr Gly Pro
 1010 1015 1020

Val Arg Pro Arg His Gln Ala Cys Leu Leu Leu Gln Lys Thr Leu
 1025 1030 1035

Ser Met Arg Glu Val Arg Ser Cys Phe Glu Asp Pro Glu Trp Lys
 1040 1045 1050

Gln Leu Met Gly Gln Val Leu Ala Lys Val Thr Glu Asn Leu Arg
 1055 1060 1065

Val Leu Gly Glu Ala Gln Thr Lys Ala Gln His Gln Gln Ala Leu
 1070 1075 1080

Ser Ser Leu Glu Leu Leu Asn Val Leu Phe Arg Thr Cys Lys His

1085	1090	1095
Glu Lys Leu Thr Leu Asp Leu Thr Val Leu Leu Gly Val Leu Gln 1100 1105 1110		
Gly Gln Gln Gln Ser Leu Gln Gln Gly Ala His Ser Thr Gly Ser 1115 1120 1125		
Ser Arg Leu His Asp Leu Tyr Trp Gln Ala Met Lys Thr Leu Gly 1130 1135 1140		
Val Gln Arg Pro Lys Leu Glu Lys Lys Asp Ala Lys Glu Ile Pro 1145 1150 1155		
Ser Ala Thr Gln Ser Pro Ile Ser Lys Lys Arg Lys Lys Lys Gly 1160 1165 1170		
Phe Leu Pro Glu Thr Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Ser Glu Asp 1175 1180 1185		
Gly Thr Pro Ala Glu Asp Gly Thr Pro Ala Ala Thr Gly Gly Ser 1190 1195 1200		
Gln Pro Pro Ser Met Gly Arg Lys Lys Arg Asn Arg Thr Lys Ala 1205 1210 1215		
Lys Val Pro Ala Gln Ala Asn Gly Thr Pro Thr Thr Lys Ser Pro 1220 1225 1230		
Ala Pro Gly Ala Pro Thr Arg Ser Pro Ser Thr Pro Ala Lys Ser 1235 1240 1245		
Pro Lys Leu Gln Lys Lys Asn Gln Lys Pro Ser Gln Val Asn Gly 1250 1255 1260		
Ala Pro Gly Ser Pro Thr Glu Pro Ala Gly Gln Lys Gln His Gln 1265 1270 1275		

Lys Ala Leu Pro Lys Lys Gly Val Leu Gly Lys Ser Pro Leu Ser
 1280 1285 1290

Ala Leu Ala Arg Lys Lys Ala Arg Leu Ser Leu Val Ile Arg Ser
 1295 1300 1305

Pro Ser Leu Leu Gln Ser Gly Ala Lys Lys Lys Ala Gln Val Arg
 1310 1315 1320

Lys Ala Gly Lys Pro
 1325

<210> 35
 <211> 2427
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (86)..(1681)
 <223>

<400> 35
 gggatttggtt attgcgaatg atgtggacaa caagcgctgc tacctgctcg tccatcaagc 60

caagaggctg agcagcccct gcatc atg gtg gtc aac cat gat gcc tcc agc 112
 Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser
 1 5

ata ccc agg ctc cag ata gat gtg gac ggc agg aaa gag atc ctc ttc 160
 Ile Pro Arg Leu Gln Ile Asp Val Asp Gly Arg Lys Glu Ile Leu Phe
 10 15 20 25

tat gat cga att tta tgt gat gtc cct tgc agt gga gac ggc act atg 208
 Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp Val Pro Cys Ser Gly Asp Gly Thr Met
 30 35 40

aga aaa aac att gat gtt tgg aaa aag tgg acc acc tta aat agc ttg 256
 Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp Lys Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu
 45 50 55

cag cta cat ggc tta cag ctg cgg att gca aca cgc ggg gct gaa cag 304
 Gln Leu His Gly Leu Gln Leu Arg Ile Ala Thr Arg Gly Ala Glu Gln
 60 65 70

ctg gct gaa ggt gga agg gtg gtg tat tcc acg tgt tca cta aac cct Leu Ala Glu Gly Gly Arg Val Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro 75 80 85	352
att gag gat gaa gca gtc ata gca tct tta ctg gaa aaa agt gaa ggt Ile Glu Asp Glu Ala Val Ile Ala Ser Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly 90 95 100 105	400
gct ttg gag ctt gct gat gtg tct aat gaa ctg cca ggg ctg aag tgg Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val Ser Asn Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp 110 115 120	448
atg cct gga atc aca cag tgg aag gta atg acg aaa gat ggg cag tgg Met Pro Gly Ile Thr Gln Trp Lys Val Met Thr Lys Asp Gly Gln Trp 125 130 135	496
ttt aca gac tgg gac gct gtt cct cac agc aga cac acc cag atc cga Phe Thr Asp Trp Asp Ala Val Pro His Ser Arg His Thr Gln Ile Arg 140 145 150	544
cct acc atg ttc cct ccg aag gac cca gaa aag ctg cag gcc atg cac Pro Thr Met Phe Pro Pro Lys Asp Pro Glu Lys Leu Gln Ala Met His 155 160 165	592
ctg gag cga tgc ctt agg ata tta ccc cat cat cag aat act gga ggg Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly 170 175 180 185	640
ttt ttt gtg gca gta ttg gtg aaa aaa tct tca atg ccg tgg aat aaa Phe Phe Val Ala Val Leu Val Lys Lys Ser Ser Met Pro Trp Asn Lys 190 195 200	688
cgt cag cca aag ctt cag ggt aaa tct gca gag acc aga gaa agc aca Arg Gln Pro Lys Leu Gln Gly Lys Ser Ala Glu Thr Arg Glu Ser Thr 205 210 215	736
cag ctg agc cct gca gat ctc aca gaa ggg aaa ccc aca gat ccc tct Gln Leu Ser Pro Ala Asp Leu Thr Glu Gly Lys Pro Thr Asp Pro Ser 220 225 230	784
aag ctg gaa agt ccg tca ttc aca gga act ggt gac aca gaa ata gct Lys Leu Glu Ser Pro Ser Phe Thr Gly Thr Gly Asp Thr Glu Ile Ala 235 240 245	832
cat gca act gag gat tta gag aat aat ggc agt aag aaa gat ggc gtg His Ala Thr Glu Asp Leu Glu Asn Asn Gly Ser Lys Lys Asp Gly Val 250 255 260 265	880
tgt ggt cct cct cca tca aag aaa atg aag tta ttt gga ttt aaa gaa Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys Lys Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu 928	

270	275	280	
gat cca ttt gta ttt att cct gaa gat gac cca tta ttt cca cct att Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro Glu Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile 285 290 295			976
gag aaa ttt tat gct ttg gat cct tca ttc cca agg atg aat ttg tta Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp Pro Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu 300 305 310			1024
act cgg act aca gaa ggg aag aaa agg cag ctc tac atg gtt tct aag Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys Lys Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys 315 320 325			1072
gag ttg cgg aat gtg ctg ctg aat aac agt gag aag atg aag gtt att Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu Asn Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile 330 335 340 345			1120
aac acg ggg atc aaa gtc tgg tgt aga aat aac agc ggt gaa gag ttt Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp Cys Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe 350 355 360			1168
gac tgt gct ttc cgg ctg gca cag gag gga ata tat aca ttg tat cca Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala Gln Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro 365 370 375			1216
ttt att aac tca aga att att act gta tca atg gaa gat gtt aag ata Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile Thr Val Ser Met Glu Asp Val Lys Ile 380 385 390			1264
ctg ttg acc cag gaa aat ccc ttt ttt aga aaa ctc agc agt gag acc Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro Phe Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Thr 395 400 405			1312
tac agt caa gca aag gac ctg gca aag gga agc atc gtg ctg aag tat Tyr Ser Gln Ala Lys Asp Leu Ala Lys Gly Ser Ile Val Leu Lys Tyr 410 415 420 425			1360
gaa cca gat tct gcg aat cca gac gct cta cag tgt ccc atc gtc tta Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro Asp Ala Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu 430 435 440			1408
tgc gga tgg cgg gga aag gcc tcc att cga act ttt gtg ccc aag aat Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala Ser Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn 445 450 455			1456
gaa cgg ctt cac tat ctc agg atg atg ggg ctg gag gta ttg gga gaa Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg Met Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu 460 465 470			1504

aag aag aag gaa ggg gtt atc ctc aca aat gag agt gca gcc agc acc 1552
Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile Leu Thr Asn Glu Ser Ala Ala Ser Thr
475 480 485

gga cag cca gac aat gac gtg act gag gga cag aga gca gga gag ccc 1600
Gly Gln Pro Asp Asn Asp Val Thr Glu Gly Gln Arg Ala Gly Glu Pro
490 495 500 505

aac agc cca gat gca gaa gag gcc aac agt cca gac gtg aca gca ggc 1648
Asn Ser Pro Asp Ala Glu Glu Ala Asn Ser Pro Asp Val Thr Ala Gly
510 515 520

tgt gac ccg gcg ggg gtc cat cca ccc cgg tga gcaggcccaa ggcagcgggg 1701
Cys Asp Pro Ala Gly Val His Pro Pro Arg
525 530

gcccacaccc ctcacacgca aaactggctt cttctgggtca ctggtgtctg aaaccaaattc 1761
cagagcagcc tgtggcctgt aaagcatata tttctagtga ctgcagactg gtgggatcat 1821
aggagccttc tgaatgacca ggactgcttt ctttggagct gatgaaaatg tactctttta 1881
gcgtgttaga aatcacttgt tttatittgt tttctttggc caagctgggt ctagtgtttc 1941
ttttgctggg aatagacttt caaaagttgt acttctatca agaaacaaaa ctgcccttgc 2001
agaaatttca ggtcttttgt taagcctgta ttggctttaa ggtgcagtat tttttaaatt 2061
attatttata gaaagaatct ataaattctt ggggaagtgt gttataagct ttaataatta 2121
cattgagctg cacctcagtg gtgtgtcatt aacatgcagt ggggttaata tctgaggcct 2181
cagatgactt tgtgcctttt ggaataaagg gtaaaataaa ctctcccaga gtaagagctg 2241
tatcgtgaat tgtcatacta attattgagg gggacttatg tgcttttatt gaatggagtg 2301
ctttacaatt tttatittta aatgggggttg ggatccttgg aatatttcaa taaaattgat 2361
aaaatataaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2421
aaaaaa 2427

<210> 36
<211> 531
<212> PRT
<213> human

<400> 36

Met Val Val Asn His Asp Ala Ser Ser Ile Pro Arg Leu Gln Ile Asp
 1 5 10 15

Val Asp Gly Arg Lys Glu Ile Leu Phe Tyr Asp Arg Ile Leu Cys Asp
 20 25 30

Val Pro Cys Ser Gly Asp Gly Thr Met Arg Lys Asn Ile Asp Val Trp
 35 40 45

Lys Lys Trp Thr Thr Leu Asn Ser Leu Gln Leu His Gly Leu Gln Leu
 50 55 60

Arg Ile Ala Thr Arg Gly Ala Glu Gln Leu Ala Glu Gly Gly Arg Val
 65 70 75 80

Val Tyr Ser Thr Cys Ser Leu Asn Pro Ile Glu Asp Glu Ala Val Ile
 85 90 95

Ala Ser Leu Leu Glu Lys Ser Glu Gly Ala Leu Glu Leu Ala Asp Val
 100 105 110

Ser Asn Glu Leu Pro Gly Leu Lys Trp Met Pro Gly Ile Thr Gln Trp
 115 120 125

Lys Val Met Thr Lys Asp Gly Gln Trp Phe Thr Asp Trp Asp Ala Val
 130 135 140

Pro His Ser Arg His Thr Gln Ile Arg Pro Thr Met Phe Pro Pro Lys
 145 150 155 160

Asp Pro Glu Lys Leu Gln Ala Met His Leu Glu Arg Cys Leu Arg Ile
 165 170 175

Leu Pro His His Gln Asn Thr Gly Gly Phe Phe Val Ala Val Leu Val
 180 185 190

Lys Lys Ser Ser Met Pro Trp Asn Lys Arg Gln Pro Lys Leu Gln Gly
 195 200 205

Lys Ser Ala Glu Thr Arg Glu Ser Thr Gln Leu Ser Pro Ala Asp Leu
210 215 220

Thr Glu Gly Lys Pro Thr Asp Pro Ser Lys Leu Glu Ser Pro Ser Phe
225 230 235 240

Thr Gly Thr Gly Asp Thr Glu Ile Ala His Ala Thr Glu Asp Leu Glu
245 250 255

Asn Asn Gly Ser Lys Lys Asp Gly Val Cys Gly Pro Pro Pro Ser Lys
260 265 270

Lys Met Lys Leu Phe Gly Phe Lys Glu Asp Pro Phe Val Phe Ile Pro
275 280 285

Glu Asp Asp Pro Leu Phe Pro Pro Ile Glu Lys Phe Tyr Ala Leu Asp
290 295 300

Pro Ser Phe Pro Arg Met Asn Leu Leu Thr Arg Thr Thr Glu Gly Lys
305 310 315 320

Lys Arg Gln Leu Tyr Met Val Ser Lys Glu Leu Arg Asn Val Leu Leu
325 330 335

Asn Asn Ser Glu Lys Met Lys Val Ile Asn Thr Gly Ile Lys Val Trp
340 345 350

Cys Arg Asn Asn Ser Gly Glu Glu Phe Asp Cys Ala Phe Arg Leu Ala
355 360 365

Gln Glu Gly Ile Tyr Thr Leu Tyr Pro Phe Ile Asn Ser Arg Ile Ile
370 375 380

Thr Val Ser Met Glu Asp Val Lys Ile Leu Leu Thr Gln Glu Asn Pro
385 390 395 400

Phe Phe Arg Lys Leu Ser Ser Glu Thr Tyr Ser Gln Ala Lys Asp Leu
 405 410 415

Ala Lys Gly Ser Ile Val Leu Lys Tyr Glu Pro Asp Ser Ala Asn Pro
 420 425 430

Asp Ala Leu Gln Cys Pro Ile Val Leu Cys Gly Trp Arg Gly Lys Ala
 435 440 445

Ser Ile Arg Thr Phe Val Pro Lys Asn Glu Arg Leu His Tyr Leu Arg
 450 455 460

Met Met Gly Leu Glu Val Leu Gly Glu Lys Lys Lys Glu Gly Val Ile
 465 470 475 480

Leu Thr Asn Glu Ser Ala Ala Ser Thr Gly Gln Pro Asp Asn Asp Val
 485 490 495

Thr Glu Gly Gln Arg Ala Gly Glu Pro Asn Ser Pro Asp Ala Glu Glu
 500 505 510

Ala Asn Ser Pro Asp Val Thr Ala Gly Cys Asp Pro Ala Gly Val His
 515 520 525

Pro Pro Arg
 530

<210> 37
 <211> 1792
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (61)..(1281)
 <223>

<400> 37
 cttgagggga agaggctgac tgtacgttcc ttctactctg gcaccactct ccaggctgcc 60

atg ggg ccc agc acc cct ctc ctc atc ttg ttc ctt ttg tca tgg tcg 108

Met 1	Gly	Pro	Ser	Thr 5	Pro	Leu	Leu	Ile	Leu 10	Phe	Leu	Leu	Ser	Trp 15	Ser		
gga	ccc	ctc	caa	gga	cag	cag	cac	cac	ctt	gtg	gag	tac	atg	gaa	cgc		156
Gly	Pro	Leu	Gln	Gly	Gln	Gln	His	His	Leu	Val	Glu	Tyr	Met	Glu	Arg		
			20					25					30				
cga	cta	gct	gct	tta	gag	gaa	cgg	ctg	gcc	cag	tgc	cag	gac	cag	agt		204
Arg	Leu	Ala	Ala	Leu	Glu	Glu	Arg	Leu	Ala	Gln	Cys	Gln	Asp	Gln	Ser		
			35					40					45				
agt	cgg	cat	gct	gct	gag	ctg	cgg	gac	ttc	aag	aac	aag	atg	ctg	cca		252
Ser	Arg	His	Ala	Ala	Glu	Leu	Arg	Asp	Phe	Lys	Asn	Lys	Met	Leu	Pro		
	50						55					60					
ctg	ctg	gag	gtg	gca	gag	aag	gag	cgg	gag	gca	ctc	aga	act	gag	gcc		300
Leu	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Lys	Glu	Arg	Glu	Ala	Leu	Arg	Thr	Glu	Ala		
65					70					75					80		
gac	acc	atc	tcc	ggg	aga	gtg	gat	cgt	ctg	gag	cgg	gag	gta	gac	tat		348
Asp	Thr	Ile	Ser	Gly	Arg	Val	Asp	Arg	Leu	Glu	Arg	Glu	Val	Asp	Tyr		
				85					90					95			
ctg	gag	acc	cag	aac	cca	gct	ctg	ccc	tgt	gta	gag	ttt	gat	gag	aag		396
Leu	Glu	Thr	Gln	Asn	Pro	Ala	Leu	Pro	Cys	Val	Glu	Phe	Asp	Glu	Lys		
			100					105					110				
gtg	act	gga	ggc	cct	ggg	acc	aaa	ggc	aag	gga	aga	agg	aat	gag	aag		444
Val	Thr	Gly	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Gly	Lys	Gly	Arg	Arg	Asn	Glu	Lys		
			115				120						125				
tac	gat	atg	gtg	aca	gac	tgt	ggc	tac	aca	atc	tct	caa	gtg	aga	tca		492
Tyr	Asp	Met	Val	Thr	Asp	Cys	Gly	Tyr	Thr	Ile	Ser	Gln	Val	Arg	Ser		
	130					135					140						
atg	aag	att	ctg	aag	cga	ttt	ggt	ggc	cca	gct	ggt	cta	tgg	acc	aag		540
Met	Lys	Ile	Leu	Lys	Arg	Phe	Gly	Gly	Pro	Ala	Gly	Leu	Trp	Thr	Lys		
145					150				155						160		
gat	cca	ctg	ggg	caa	aca	gag	aag	atc	tac	gtg	tta	gat	ggg	aca	cag		588
Asp	Pro	Leu	Gly	Gln	Thr	Glu	Lys	Ile	Tyr	Val	Leu	Asp	Gly	Thr	Gln		
				165					170					175			
aat	gac	aca	gcc	ttt	gtc	ttc	cca	agg	ctg	cgt	gac	ttc	acc	ctt	gcc		636
Asn	Asp	Thr	Ala	Phe	Val	Phe	Pro	Arg	Leu	Arg	Asp	Phe	Thr	Leu	Ala		
			180					185					190				
atg	gct	gcc	cgg	aaa	gct	tcc	cga	gtc	cgg	gtg	ccc	ttc	ccc	tgg	gta		684
Met	Ala	Ala	Arg	Lys	Ala	Ser	Arg	Val	Arg	Val	Pro	Phe	Pro	Trp	Val		
			195				200					205					

ggc aca ggg cag ctg gta tat ggt ggc ttt ctt tat ttt gct cgg agg Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Phe Ala Arg Arg 210 215 220	732
cct cct gga aga cct ggt gga ggt ggt gag atg gag aac act ttg cag Pro Pro Gly Arg Pro Gly Gly Gly Gly Glu Met Glu Asn Thr Leu Gln 225 230 235 240	780
cta atc aaa ttc cac ctg gca aac cga aca gtg gtg gac agc tca gta Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val 245 250 255	828
ttc cca gca gag ggg ctg atc ccc ccc tac ggc ttg aca gca gac acc Phe Pro Ala Glu Gly Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr 260 265 270	876
tac atc gac ctg gca gct gat gag gaa ggt ctt tgg gct gtc tat gcc Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Glu Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala 275 280 285	924
acc cgg gag gat gac agg cac ttg tgt ctg gcc aag tta gat cca cag Thr Arg Glu Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln 290 295 300	972
aca ctg gac aca gag cag cag tgg gac aca cca tgt ccc aga gag aat Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn 305 310 315 320	1020
gct gag gct gcc ttt gtc atc tgt ggg acc ctc tat gtc gtc tat aac Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn 325 330 335	1068
acc cgt cct gcc agt cgg gcc cgc atc cag tgc tcc ttt gat gcc agc Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser 340 345 350	1116
ggc acc ctg acc cct gaa cgg gca gca ctc cct tat ttt ccc cgc aga Gly Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ala Ala Leu Pro Tyr Phe Pro Arg Arg 355 360 365	1164
tat ggt gcc cat gcc agc ctc cgc tat aac ccc cga gaa cgc cag ctc Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu 370 375 380	1212
tat gcc tgg gat gat ggc tac cag att gtc tat aag ctg gag atg agg Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Arg 385 390 395 400	1260
aag aaa gag gag gag gtt tga ggagctagcc ttgttttttg catctttctc	1311

Lys Lys Glu Glu Glu Val
405

actcccatatc atttatatta tatccccact aaatttcttg ttcctcattc ttcaaagtgt 1371
ggccagttgt ggctcaaadc ctctatatatt ttagccaatg gcaatcaaatt tctttcagct 1431
cctttgtttc atacggaact ccagatcctg agtaatcctt ttagagcccg aagagtcaaa 1491
accctcaatg ttccctcctg ctctcctgcc ccatgtcaac aaatttcagg ctaaggatgc 1551
cccagaccca gggctctaac cttgtatgcg ggcaggccca gggagcaggc agcagtgttc 1611
ttcccctcag agtgacttgg ggagggagaa ataggaggag acgtccagct ctgtcctctc 1671
ttcctcactc ctcccttcag tgtcctgagg aacaggactt tctccacatt gttttgtatt 1731
gcaacatttt gcattaaaag gaaaatccac tgctaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1791
a 1792

<210> 38
<211> 406
<212> PRT
<213> human

<400> 38

Met Gly Pro Ser Thr Pro Leu Leu Ile Leu Phe Leu Leu Ser Trp Ser
1 5 10 15

Gly Pro Leu Gln Gly Gln Gln His His Leu Val Glu Tyr Met Glu Arg
20 25 30

Arg Leu Ala Ala Leu Glu Glu Arg Leu Ala Gln Cys Gln Asp Gln Ser
35 40 45

Ser Arg His Ala Ala Glu Leu Arg Asp Phe Lys Asn Lys Met Leu Pro
50 55 60

Leu Leu Glu Val Ala Glu Lys Glu Arg Glu Ala Leu Arg Thr Glu Ala
65 70 75 80

Asp Thr Ile Ser Gly Arg Val Asp Arg Leu Glu Arg Glu Val Asp Tyr

85

90

95

Leu Glu Thr Gln Asn Pro Ala Leu Pro Cys Val Glu Phe Asp Glu Lys
 100 105 110

Val Thr Gly Gly Pro Gly Thr Lys Gly Lys Gly Arg Arg Asn Glu Lys
 115 120 125

Tyr Asp Met Val Thr Asp Cys Gly Tyr Thr Ile Ser Gln Val Arg Ser
 130 135 140

Met Lys Ile Leu Lys Arg Phe Gly Gly Pro Ala Gly Leu Trp Thr Lys
 145 150 155 160

Asp Pro Leu Gly Gln Thr Glu Lys Ile Tyr Val Leu Asp Gly Thr Gln
 165 170 175

Asn Asp Thr Ala Phe Val Phe Pro Arg Leu Arg Asp Phe Thr Leu Ala
 180 185 190

Met Ala Ala Arg Lys Ala Ser Arg Val Arg Val Pro Phe Pro Trp Val
 195 200 205

Gly Thr Gly Gln Leu Val Tyr Gly Gly Phe Leu Tyr Phe Ala Arg Arg
 210 215 220

Pro Pro Gly Arg Pro Gly Gly Gly Gly Glu Met Glu Asn Thr Leu Gln
 225 230 235 240

Leu Ile Lys Phe His Leu Ala Asn Arg Thr Val Val Asp Ser Ser Val
 245 250 255

Phe Pro Ala Glu Gly Leu Ile Pro Pro Tyr Gly Leu Thr Ala Asp Thr
 260 265 270

Tyr Ile Asp Leu Ala Ala Asp Glu Gly Gly Leu Trp Ala Val Tyr Ala
 275 280 285

Thr Arg Glu Asp Asp Arg His Leu Cys Leu Ala Lys Leu Asp Pro Gln
290 295 300

Thr Leu Asp Thr Glu Gln Gln Trp Asp Thr Pro Cys Pro Arg Glu Asn
305 310 315 320

Ala Glu Ala Ala Phe Val Ile Cys Gly Thr Leu Tyr Val Val Tyr Asn
325 330 335

Thr Arg Pro Ala Ser Arg Ala Arg Ile Gln Cys Ser Phe Asp Ala Ser
340 345 350

Gly Thr Leu Thr Pro Glu Arg Ala Ala Leu Pro Tyr Phe Pro Arg Arg
355 360 365

Tyr Gly Ala His Ala Ser Leu Arg Tyr Asn Pro Arg Glu Arg Gln Leu
370 375 380

Tyr Ala Trp Asp Asp Gly Tyr Gln Ile Val Tyr Lys Leu Glu Met Arg
385 390 395 400

Lys Lys Glu Glu Glu Val
405

<210> 39
<211> 1925
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (127)..(1278)
<223>

<400> 39
agtggagtgg gacaggtata taaaggaagt acagggcctg gggaagaggc cctgtctagg 60

tagctggcac caggagccgt gggcaaggga agaggccaca ccctgccctg ctctgctgca 120

gccaga atg ggt gtg aag gcg tct caa aca ggc ttt gtg gtc ctg gtg 168
Met Gly Val Lys Ala Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val

1	5	10	
ctg ctc cag tgc tgc tct gca tac aaa ctg gtc tgc tac tac acc agc Leu Leu Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Tyr Thr Ser 15 20 25 30			216
tgg tcc cag tac cgg gaa ggc gat ggg agc tgc ttc cca gat gcc ctt Trp Ser Gln Tyr Arg Glu Gly Asp Gly Ser Cys Phe Pro Asp Ala Leu 35 40 45			264
gac cgc ttc ctc tgt acc cac atc atc tac agc ttt gcc aat ata agc Asp Arg Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser 50 55 60			312
aac gat cac atc gac acc tgg gag tgg aat gat gtg acg ctc tac ggc Asn Asp His Ile Asp Thr Trp Glu Trp Asn Asp Val Thr Leu Tyr Gly 65 70 75			360
atg ctc aac aca ctc aag aac agg aac ccc aac ctg aag act ctc ttg Met Leu Asn Thr Leu Lys Asn Arg Asn Pro Asn Leu Lys Thr Leu Leu 80 85 90			408
tct gtc gga gga tgg aac ttt ggg tct caa aga ttt tcc aag ata gcc Ser Val Gly Gly Trp Asn Phe Gly Ser Gln Arg Phe Ser Lys Ile Ala 95 100 105 110			456
tcc aac acc cag agt cgc cgg act ttc atc aag tca gta ccg cca ttc Ser Asn Thr Gln Ser Arg Arg Thr Phe Ile Lys Ser Val Pro Pro Phe 115 120 125			504
ctg cgc acc cat ggc ttt gat ggg ctg gac ctt gcc tgg ctc tac cct Leu Arg Thr His Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro 130 135 140			552
gga cgg aga gac aaa cag cat ttt acc acc cta atc aag gaa atg aag Gly Arg Arg Asp Lys Gln His Phe Thr Thr Leu Ile Lys Glu Met Lys 145 150 155			600
gcc gaa ttt ata aag gaa gcc cag cca ggg aaa aag cag ctc ctg ctc Ala Glu Phe Ile Lys Glu Ala Gln Pro Gly Lys Lys Gln Leu Leu Leu 160 165 170			648
agc gca gca ctg tct gcg ggg aag gtc acc att gac agc agc tat gac Ser Ala Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp 175 180 185 190			696
att gcc aag ata tcc caa cac ctg gat ttc att agc atc atg acc tac Ile Ala Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr 195 200 205			744

gat ttt cat gga gcc tgg cgt ggg acc aca ggc cat cac agt ccc ctg Asp Phe His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu 210 215 220	792
ttc cga ggt cag gag gat gca agt cct gac aga ttc agc aac act gac Phe Arg Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp 225 230 235	840
tat gct gtg ggg tac atg ttg agg ctg ggg gct cct gcc agt aag ctg Tyr Ala Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu 240 245 250	888
gtg atg ggc atc ccc acc ttc ggg agg agc ttc act ctg gct tct tct Val Met Gly Ile Pro Thr Phe Gly Arg Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser 255 260 265 270	936
gag act ggt gtt gga gcc cca atc tca gga ccg gga att cca ggc cgg Glu Thr Gly Val Gly Ala Pro Ile Ser Gly Pro Gly Ile Pro Gly Arg 275 280 285	984
ttc acc aag gag gca ggg acc ctt gcc tac tat gag atc tgt gac ttc Phe Thr Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe 290 295 300	1032
ctc cgc gga gcc aca gtc cat aga acc ctc ggc cag cag gtc ccc tat Leu Arg Gly Ala Thr Val His Arg Thr Leu Gly Gln Gln Val Pro Tyr 305 310 315	1080
gcc acc aag ggc aac cag tgg gta gga tac gac gac cag gaa agc gtc Ala Thr Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Asp Asp Gln Glu Ser Val 320 325 330	1128
aaa agc aag gtg cag tac ctg aag gat agg cag ctg gca ggc gcc atg Lys Ser Lys Val Gln Tyr Leu Lys Asp Arg Gln Leu Ala Gly Ala Met 335 340 345 350	1176
gta tgg gcc ctg gac ctg gat gac ttc cag ggc tcc ttc tgc ggc cag Val Trp Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Ser Phe Cys Gly Gln 355 360 365	1224
gat ctg cgc ttc cct ctc acc aat gcc atc aag gat gca ctc gct gca Asp Leu Arg Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala Ala 370 375 380	1272
acg tag ccctctgttc tgcacacagc acggggggcca aggatgcccc gtccccctct Thr	1328
ggctccagct ggccgggagc ctgatcacct gccctgctga gtcccaggct gaggcctcagt	1388

ctccctccct tggggcctat gcagaggtcc acaacacaca gatttgagct cagccctggt 1448
 gggcagagag gtagggatgg ggctgtgggg atagtgaggc atcgcaatgt aagactcggg 1508
 attagtacac acttgttgat gattaatgga aatgtttaca gatccccaag cctggcaagg 1568
 gaatttcttc aactccctgc ccctagccc tccttatcaa aggacaccat tttggcaagc 1628
 tctatcacca aggagccaaa catcctacaa gacacagtga ccatactaata tataccccct 1688
 gcaaagccag ctigaaacct tcacttagga acgtaatcgt gtcccctatc ctacttcccc 1748
 ttccctaattc cacagctgct caataaagta caagagttta acagtgtgtt ggcgctttgc 1808
 tttggtctat ctttgagcgc ccactagacc cactggactc acctccccca tctcttctgg 1868
 gttccttcct ctgagccttg ggaccctga gcttgcagag atgaaggccg ccatgtt 1925

<210> 40
 <211> 383
 <212> PRT
 <213> human

<400> 40

Met Gly Val Lys Ala Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val Leu Leu
 1 5 10 15

Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu Val Cys Tyr Tyr Thr Ser Trp Ser
 20 25 30

Gln Tyr Arg Glu Gly Asp Gly Ser Cys Phe Pro Asp Ala Leu Asp Arg
 35 40 45

Phe Leu Cys Thr His Ile Ile Tyr Ser Phe Ala Asn Ile Ser Asn Asp
 50 55 60

His Ile Asp Thr Trp Glu Trp Asn Asp Val Thr Leu Tyr Gly Met Leu
 65 70 75 80

Asn Thr Leu Lys Asn Arg Asn Pro Asn Leu Lys Thr Leu Leu Ser Val
 85 90 95

Gly Gly Trp Asn Phe Gly Ser Gln Arg Phe Ser Lys Ile Ala Ser Asn
100 105 110

Thr Gln Ser Arg Arg Thr Phe Ile Lys Ser Val Pro Pro Phe Leu Arg
115 120 125

Thr His Gly Phe Asp Gly Leu Asp Leu Ala Trp Leu Tyr Pro Gly Arg
130 135 140

Arg Asp Lys Gln His Phe Thr Thr Leu Ile Lys Glu Met Lys Ala Glu
145 150 155 160

Phe Ile Lys Glu Ala Gln Pro Gly Lys Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala
165 170 175

Ala Leu Ser Ala Gly Lys Val Thr Ile Asp Ser Ser Tyr Asp Ile Ala
180 185 190

Lys Ile Ser Gln His Leu Asp Phe Ile Ser Ile Met Thr Tyr Asp Phe
195 200 205

His Gly Ala Trp Arg Gly Thr Thr Gly His His Ser Pro Leu Phe Arg
210 215 220

Gly Gln Glu Asp Ala Ser Pro Asp Arg Phe Ser Asn Thr Asp Tyr Ala
225 230 235 240

Val Gly Tyr Met Leu Arg Leu Gly Ala Pro Ala Ser Lys Leu Val Met
245 250 255

Gly Ile Pro Thr Phe Gly Arg Ser Phe Thr Leu Ala Ser Ser Glu Thr
260 265 270

Gly Val Gly Ala Pro Ile Ser Gly Pro Gly Ile Pro Gly Arg Phe Thr
275 280 285

Lys Glu Ala Gly Thr Leu Ala Tyr Tyr Glu Ile Cys Asp Phe Leu Arg
290 295 300

Gly Ala Thr Val His Arg Thr Leu Gly Gln Gln Val Pro Tyr Ala Thr
305 310 315 320

Lys Gly Asn Gln Trp Val Gly Tyr Asp Asp Gln Glu Ser Val Lys Ser
325 330 335

Lys Val Gln Tyr Leu Lys Asp Arg Gln Leu Ala Gly Ala Met Val Trp
340 345 350

Ala Leu Asp Leu Asp Asp Phe Gln Gly Ser Phe Cys Gly Gln Asp Leu
355 360 365

Arg Phe Pro Leu Thr Asn Ala Ile Lys Asp Ala Leu Ala Ala Thr
370 375 380

<210> 41
<211> 2105
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (235)..(1752)
<223>

<400> 41
gtcccagctc gggagcacat cagaggctta gaggcgagtg ggaagggact cagacagtgc 60
aggacgagaa acgcccgcgg caccaaagcc cctcagagcg tcgccccgc ctctagttct 120
agaaagtcag tttcccgga ctggcacccc ggaacctcag gggctgccga gctggggggg 180
cgctcaagct gcgaggatcc gggctgcccg cgagacgagg agcgggcgcc cagg atg 237
Met
1

ggg tgc atg aag tcc aag ttc ctc cag gtc gga ggc aat aca ttc tca 285
Gly Cys Met Lys Ser Lys Phe Leu Gln Val Gly Gly Asn Thr Phe Ser
5 10 15

aaa act gaa acc agc gcc agc cca cac tgt cct gtg tac gtg ccg gat 333
Lys Thr Glu Thr Ser Ala Ser Pro His Cys Pro Val Tyr Val Pro Asp
20 25 30

ccc aca tcc acc atc aag ccg ggg cct aat agc cac aac agc aac aca Pro Thr Ser Thr Ile Lys Pro Gly Pro Asn Ser His Asn Ser Asn Thr 35 40 45	381
cca gga atc agg gag gca ggc tct gag gac atc atc gtg gtt gcc ctg Pro Gly Ile Arg Glu Ala Gly Ser Glu Asp Ile Ile Val Val Ala Leu 50 55 60 65	429
tat gat tac gag gcc att cac cac gaa gac ctc agc ttc cag aag ggg Tyr Asp Tyr Glu Ala Ile His His Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys Gly 70 75 80	477
gac cag atg gtg gtc cta gag gaa tcc ggg gag tgg tgg aag gct cga Asp Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ser Gly Glu Trp Trp Lys Ala Arg 85 90 95	525
tcc ctg gcc acc cgg aag gag ggc tac atc cca agc aac tat gtc gcc Ser Leu Ala Thr Arg Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Ala 100 105 110	573
cgc gtt gac tct ctg gag aca gag gag tgg ttt ttc aag ggc atc agc Arg Val Asp Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile Ser 115 120 125	621
cgg aag gac gca gag cgc caa ctg ctg gct ccc ggc aac atg ctg ggc Arg Lys Asp Ala Glu Arg Gln Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu Gly 130 135 140 145	669
tcc ttc atg atc cgg gat agc gag acc act aaa gga agc tac tct ttg Ser Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser Leu 150 155 160	717
tcc gtg cga gac tac gac cct cgg cag gga gat acc gtg aaa cat tac Ser Val Arg Asp Tyr Asp Pro Arg Gln Gly Asp Thr Val Lys His Tyr 165 170 175	765
aag atc cgg acc ctg gac aac ggg ggc ttc tac ata tcc ccc cga agc Lys Ile Arg Thr Leu Asp Asn Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg Ser 180 185 190	813
acc ttc agc act ctg cag gag ctg gtg gac cac tac aag aag ggg aac Thr Phe Ser Thr Leu Gln Glu Leu Val Asp His Tyr Lys Lys Gly Asn 195 200 205	861
gac ggg ctc tgc cag aaa ctg tcg gtg ccc tgc atg tct tcc aag ccc Asp Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Met Ser Ser Lys Pro 210 215 220 225	909
cag aag cct tgg gag aaa gat gcc tgg gag atc cct cgg gaa tcc ctc	957

Gln	Lys	Pro	Trp	Glu	Lys	Asp	Ala	Trp	Glu	Ile	Pro	Arg	Glu	Ser	Leu	
				230					235					240		
aag	ctg	gag	aag	aaa	ctt	gga	gct	ggg	cag	ttt	ggg	gaa	gtc	tgg	atg	1005
Lys	Leu	Glu	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Gly	Gln	Phe	Gly	Glu	Val	Trp	Met	
			245					250					255			
gcc	acc	tac	aac	aag	cac	acc	aag	gtg	gca	gtg	aag	acg	atg	aag	cca	1053
Ala	Thr	Tyr	Asn	Lys	His	Thr	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Met	Lys	Pro	
		260						265				270				
ggg	agc	atg	tcg	gtg	gag	gcc	ttc	ctg	gca	gag	gcc	aac	gtg	atg	aaa	1101
Gly	Ser	Met	Ser	Val	Glu	Ala	Phe	Leu	Ala	Glu	Ala	Asn	Val	Met	Lys	
	275					280					285					
act	ctg	cag	cat	gac	aag	ctg	gtc	aaa	ctt	cat	gcg	gtg	gtc	acc	aag	1149
Thr	Leu	Gln	His	Asp	Lys	Leu	Val	Lys	Leu	His	Ala	Val	Val	Thr	Lys	
290					295				300						305	
gag	ccc	atc	tac	atc	atc	acg	gag	ttc	atg	gcc	aaa	gga	agc	ttg	ctg	1197
Glu	Pro	Ile	Tyr	Ile	Ile	Thr	Glu	Phe	Met	Ala	Lys	Gly	Ser	Leu	Leu	
				310				315						320		
gac	ttt	ctg	aaa	agt	gat	gag	ggc	agc	aag	cag	cca	ttg	cca	aaa	ctc	1245
Asp	Phe	Leu	Lys	Ser	Asp	Glu	Gly	Ser	Lys	Gln	Pro	Leu	Pro	Lys	Leu	
			325					330					335			
att	gac	ttc	tca	gcc	cag	att	gca	gaa	ggc	atg	gcc	ttc	atc	gag	cag	1293
Ile	Asp	Phe	Ser	Ala	Gln	Ile	Ala	Glu	Gly	Met	Ala	Phe	Ile	Glu	Gln	
		340					345					350				
agg	aac	tac	atc	cac	cga	gac	ctc	cga	gct	gcc	aac	atc	ttg	gtc	tct	1341
Arg	Asn	Tyr	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Arg	Ala	Ala	Asn	Ile	Leu	Val	Ser	
	355					360					365					
gca	tcc	ctg	gtg	tgt	aag	att	gct	gac	ttt	ggc	ctg	gcc	cgg	gtc	att	1389
Ala	Ser	Leu	Val	Cys	Lys	Ile	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Val	Ile	
370					375				380					385		
gag	gac	aac	gag	tac	acg	gct	cgg	gaa	ggg	gcc	aag	ttc	ccc	atc	aag	1437
Glu	Asp	Asn	Glu	Tyr	Thr	Ala	Arg	Glu	Gly	Ala	Lys	Phe	Pro	Ile	Lys	
				390				395					400			
tgg	aca	gct	cct	gaa	gcc	atc	aac	ttt	ggc	tcc	ttc	acc	atc	aag	tca	1485
Trp	Thr	Ala	Pro	Glu	Ala	Ile	Asn	Phe	Gly	Ser	Phe	Thr	Ile	Lys	Ser	
			405				410						415			
gac	gtc	tgg	tcc	ttt	ggt	atc	ctg	ctg	atg	gag	atc	gtc	acc	tac	ggc	1533
Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Ile	Leu	Leu	Met	Glu	Ile	Val	Thr	Tyr	Gly	
		420					425					430				

cgg atc cct tac cca ggg atg tca aac cct gaa gtg atc cga gct ctg 1581
 Arg Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala Leu
 435 440 445

gag cgt gga tac cgg atg cct cgc cca gag aac tgc cca gag gag ctc 1629
 Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Glu Asn Cys Pro Glu Glu Leu
 450 455 460 465

tac aac atc atg atg cgc tgc tgg aaa aac cgt ccg gag gag cgg ccg 1677
 Tyr Asn Ile Met Met Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg Pro
 470 475 480

acc ttc gaa tac atc cag agt gtg ctg gat gac ttc tac acg gcc aca 1725
 Thr Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala Thr
 485 490 495

gag agc cag tac caa cag cag cca tga tagggaggac cagggcaggg 1772
 Glu Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro
 500 505

ccaggggggtg cccaggtggt ggctgcaagg tggctccagc accatccgcc agggcccaca 1832

cccccttctt actcccagac acccaccctc gcttcagcca cagtttcttc atctgtccag 1892

tgggttaggtt ggactggaaa atctcttttt gactcttgca atccacaatc tgacattctc 1952

aggaagcccc caagttgata tttctatttc ctggaatggt tggatttttag ttacagctgt 2012

gatttggaag ggaaactttc aaaatagtga aatgaatatt taaataaaag atataaatgc 2072

caaagtcttt accaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 2105

<210> 42

<211> 505

<212> PRT

<213> human

<400> 42

Met Gly Cys Met Lys Ser Lys Phe Leu Gln Val Gly Gly Asn Thr Phe
 1 5 10 15

Ser Lys Thr Glu Thr Ser Ala Ser Pro His Cys Pro Val Tyr Val Pro
 20 25 30

Asp Pro Thr Ser Thr Ile Lys Pro Gly Pro Asn Ser His Asn Ser Asn

35

40

45

Thr Pro Gly Ile Arg Glu Ala Gly Ser Glu Asp Ile Ile Val Val Ala
50 55 60

Leu Tyr Asp Tyr Glu Ala Ile His His Glu Asp Leu Ser Phe Gln Lys
65 70 75 80

Gly Asp Gln Met Val Val Leu Glu Glu Ser Gly Glu Trp Trp Lys Ala
85 90 95

Arg Ser Leu Ala Thr Arg Lys Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val
100 105 110

Ala Arg Val Asp Ser Leu Glu Thr Glu Glu Trp Phe Phe Lys Gly Ile
115 120 125

Ser Arg Lys Asp Ala Glu Arg Gln Leu Leu Ala Pro Gly Asn Met Leu
130 135 140

Gly Ser Phe Met Ile Arg Asp Ser Glu Thr Thr Lys Gly Ser Tyr Ser
145 150 155 160

Leu Ser Val Arg Asp Tyr Asp Pro Arg Gln Gly Asp Thr Val Lys His
165 170 175

Tyr Lys Ile Arg Thr Leu Asp Asn Gly Gly Phe Tyr Ile Ser Pro Arg
180 185 190

Ser Thr Phe Ser Thr Leu Gln Glu Leu Val Asp His Tyr Lys Lys Gly
195 200 205

Asn Asp Gly Leu Cys Gln Lys Leu Ser Val Pro Cys Met Ser Ser Lys
210 215 220

Pro Gln Lys Pro Trp Glu Lys Asp Ala Trp Glu Ile Pro Arg Glu Ser
225 230 235 240

Leu Lys Leu Glu Lys Lys Leu Gly Ala Gly Gln Phe Gly Glu Val Trp
245 250 255

Met Ala Thr Tyr Asn Lys His Thr Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys
260 265 270

Pro Gly Ser Met Ser Val Glu Ala Phe Leu Ala Glu Ala Asn Val Met
275 280 285

Lys Thr Leu Gln His Asp Lys Leu Val Lys Leu His Ala Val Val Thr
290 295 300

Lys Glu Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Phe Met Ala Lys Gly Ser Leu
305 310 315 320

Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gln Pro Leu Pro Lys
325 330 335

Leu Ile Asp Phe Ser Ala Gln Ile Ala Glu Gly Met Ala Phe Ile Glu
340 345 350

Gln Arg Asn Tyr Ile His Arg Asp Leu Arg Ala Ala Asn Ile Leu Val
355 360 365

Ser Ala Ser Leu Val Cys Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Val
370 375 380

Ile Glu Asp Asn Glu Tyr Thr Ala Arg Glu Gly Ala Lys Phe Pro Ile
385 390 395 400

Lys Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Asn Phe Gly Ser Phe Thr Ile Lys
405 410 415

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Met Glu Ile Val Thr Tyr
420 425 430

Gly Arg Ile Pro Tyr Pro Gly Met Ser Asn Pro Glu Val Ile Arg Ala

435

440

445

Leu Glu Arg Gly Tyr Arg Met Pro Arg Pro Glu Asn Cys Pro Glu Glu
 450 455 460

Leu Tyr Asn Ile Met Met Arg Cys Trp Lys Asn Arg Pro Glu Glu Arg
 465 470 475 480

Pro Thr Phe Glu Tyr Ile Gln Ser Val Leu Asp Asp Phe Tyr Thr Ala
 485 490 495

Thr Glu Ser Gln Tyr Gln Gln Gln Pro
 500 505

<210> 43
 <211> 3432
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (248)..(2572)
 <223>

<400> 43
 actccagcgc gcggtaccta acgcttggtg cttgctttct ccagccatcg gagaccagag 60
 ccgccccctc tgctcgagaa aggggctcag cggcggcgga agcggagggg gaccaccgtg 120
 gagagcgcgg tcccagcccg gccactgcgg atccctgaaa ccaaaaagct cctgctgctt 180
 ctgtacccccg cctgtccctc ccagctgcgc agggcccctt cgtgggatca tcagcccga 240
 gacaggg atg gag agg cct ctg tgc tcc cac ctc tgc agc tgc ctg gct 289
 Met Glu Arg Pro Leu Cys Ser His Leu Cys Ser Cys Leu Ala
 1 5 10
 atg ctg gcc ctc ctg tcc ccc ctg agc ctg gca cag tat gac agc tgg 337
 Met Leu Ala Leu Leu Ser Pro Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Asp Ser Trp
 15 20 25 30
 ccc cat tac ccc gag tac ttc cag caa ccg gct cct gag tat cac cag 385
 Pro His Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu Tyr His Gln
 35 40 45

ccc cag gcc ccc gcc aac gtg gcc aag att cag ctg cgc ctg gct ggg Pro Gln Ala Pro Ala Asn Val Ala Lys Ile Gln Leu Arg Leu Ala Gly 50 55 60	433
cag aag agg aag cac agc gag ggc cgg gtg gag gtg tac tat gat ggc Gln Lys Arg Lys His Ser Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Asp Gly 65 70 75	481
cag tgg ggc acc gtg tgc gat gac gac ttc tcc atc cac gct gcc cac Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala His 80 85 90	529
gtc gtc tgc cgg gag ctg ggc tat gtg gag gcc aag tcc tgg act gcc Val Val Cys Arg Glu Leu Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Thr Ala 95 100 105 110	577
agc tcc tcc tac ggc aag gga gaa ggg ccc atc tgg tta gac aat ctc Ser Ser Ser Tyr Gly Lys Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn Leu 115 120 125	625
cac tgt act ggc aac gag gcg acc ctt gca gca tgc acc tcc aat ggc His Cys Thr Gly Asn Glu Ala Thr Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asn Gly 130 135 140	673
tgg ggc gtc act gac tgc aag cac acg gag gat gtc ggt gtg gtg tgc Trp Gly Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val Cys 145 150 155	721
agc gac aaa agg att cct ggg ttc aaa ttt gac aat tcg ttg atc aac Ser Asp Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile Asn 160 165 170	769
cag ata gag aac ctg aat atc cag gtg gag gac att cgg att cga gcc Gln Ile Glu Asn Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg Ala 175 180 185 190	817
atc ctc tca acc tac cgc aag cgc acc cca gtg atg gag ggc tac gtg Ile Leu Ser Thr Tyr Arg Lys Arg Thr Pro Val Met Glu Gly Tyr Val 195 200 205	865
gag gtg aag gag ggc aag acc tgg aag cag atc tgt gac aag cac tgg Glu Val Lys Glu Gly Lys Thr Trp Lys Gln Ile Cys Asp Lys His Trp 210 215 220	913
acg gcc aag aat tcc cgc gtg gtc tgc ggc atg ttt ggc ttc cct ggc Thr Ala Lys Asn Ser Arg Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro Gly 225 230 235	961
gag agg aca tac aat acc aaa gtg tac aaa atg ttt gcc tca cgg agg Glu Arg Thr Tyr Asn Thr Lys Val Tyr Lys Met Phe Ala Ser Arg Arg	1009

240	245	250	
aag cag cgc tac tgg cca ttc tcc atg gac tgc acc ggc aca gag gcc Lys Gln Arg Tyr Trp Pro Phe Ser Met Asp Cys Thr Gly Thr Glu Ala 255 260 265 270			1057
cac atc tcc agc tgc aag ctg ggc ccc cag gtg tca ctg gac ccc atg His Ile Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Gln Val Ser Leu Asp Pro Met 275 280 285			1105
aag aat gtc acc tgc gag aat ggg ctg ccg gcc gtg gtg agt tgt gtg Lys Asn Val Thr Cys Glu Asn Gly Leu Pro Ala Val Val Ser Cys Val 290 295 300			1153
cct ggg cag gtc ttc agc cct gac gga ccc tcg aga ttc cgg aaa gca Pro Gly Gln Val Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys Ala 305 310 315			1201
tac aag cca gag caa ccc ctg gtg cga ctg aga ggc ggt gcc tac atc Tyr Lys Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Tyr Ile 320 325 330			1249
ggg gag ggc cgc gtg gag gtg ctc aaa aat gga gaa tgg ggg acc gtc Gly Glu Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr Val 335 340 345 350			1297
tgc gac gac aag tgg gac ctg gtg tcg gcc agt gtg gtc tgc aga gag Cys Asp Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg Glu 355 360 365			1345
ctg ggc ttt ggg agt gcc aaa gag gca gtc act ggc tcc cga ctg ggg Leu Gly Phe Gly Ser Ala Lys Glu Ala Val Thr Gly Ser Arg Leu Gly 370 375 380			1393
caa ggg atc gga ccc atc cac ctc aac gag atc cag tgc aca ggc aat Gln Gly Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Ile Gln Cys Thr Gly Asn 385 390 395			1441
gag aag tcc att ata gac tgc aag ttc aat gcc gag tct cag ggc tgc Glu Lys Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Ala Glu Ser Gln Gly Cys 400 405 410			1489
aac cac gag gag gat gct ggt gtg aga tgc aac acc cct gcc atg ggc Asn His Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Thr Pro Ala Met Gly 415 420 425 430			1537
ttg cag aag aag ctg cgc ctg aac ggc ggc cgc aat ccc tac gag ggc Leu Gln Lys Lys Leu Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu Gly 435 440 445			1585

cga gtg gag gtg ctg gtg gag aga aac ggg tcc ctt gtg tgg ggg atg	1633
Arg Val Glu Val Leu Val Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly Met	
450 455 460	
gtg tgt ggc caa aac tgg ggc atc gtg gag gcc atg gtg gtc tgc cgc	1681
Val Cys Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys Arg	
465 470 475	
cag ctg ggc ctg gga ttc gcc agc aac gcc ttc cag gag acc tgg tat	1729
Gln Leu Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp Tyr	
480 485 490	
tgg cac gga gat gtc aac agc aac aaa gtg gtc atg agt gga gtg aag	1777
Trp His Gly Asp Val Asn Ser Asn Lys Val Val Met Ser Gly Val Lys	
495 500 505 510	
tgc tcg gga acg gag ctg tcc ctg gcg cac tgc cgc cac gac ggg gag	1825
Cys Ser Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Gly Glu	
515 520 525	
gac gtg gcc tgc ccc cag ggc gga gtg cag tac ggg gcc gga gtt gcc	1873
Asp Val Ala Cys Pro Gln Gly Gly Val Gln Tyr Gly Ala Gly Val Ala	
530 535 540	
tgc tca gaa acc gcc cct gac ctg gtc ctc aat gcg gag atg gtg cag	1921
Cys Ser Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Met Val Gln	
545 550 555	
cag acc acc tac ctg gag gac cgg ccc atg ttc atg ctg cag tgt gcc	1969
Gln Thr Thr Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Phe Met Leu Gln Cys Ala	
560 565 570	
atg gag gag aac tgc ctc tcg gcc tca gcc gcg cag acc gac ccc acc	2017
Met Glu Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Ala Gln Thr Asp Pro Thr	
575 580 585 590	
acg ggc tac cgc cgg ctc ctg cgc ttc tcc tcc cag atc cac aac aat	2065
Thr Gly Tyr Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn	
595 600 605	
ggc cag tcc gac ttc cgg ccc aag aac ggc cgc cac gcg tgg atc tgg	2113
Gly Gln Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp	
610 615 620	
cac gac tgt cac agg cac tac cac agc atg gag gtg ttc acc cac tat	2161
His Asp Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr His Tyr	
625 630 635	
gac ctg ctg aac ctc aat ggc acc aag gtg gca gag ggc cac aag gcc	2209
Asp Leu Leu Asn Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala	

640	645	650	
agc ttc tgc ttg gag gac aca gaa tgt gaa gga gac atc cag aag aat			2257
Ser Phe Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Asn			
655	660	665	670
tac gag tgt gcc aac ttc ggc gat cag ggc atc acc atg ggc tgc tgg			2305
Tyr Glu Cys Ala Asn Phe Gly Asp Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp			
	675	680	685
gac atg tac cgc cat gac atc gac tgc cag tgg gtt gac atc act gac			2353
Asp Met Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Val Asp Ile Thr Asp			
	690	695	700
gtg ccc cct gga gac tac ctg ttc cag gtt gtt att aac ccc aac ttc			2401
Val Pro Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Phe			
	705	710	715
gag gtt gca gaa tcc gat tac tcc aac aac atc atg aaa tgc agg agc			2449
Glu Val Ala Glu Ser Asp Tyr Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser			
	720	725	730
cgc tat gac ggc cac cgc atc tgg atg tac aac tgc cac ata ggt ggt			2497
Arg Tyr Asp Gly His Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Ile Gly Gly			
735	740	745	750
tcc ttc agc gaa gag acg gaa aaa aag ttt gag cac ttc agc ggg ctc			2545
Ser Phe Ser Glu Thr Glu Lys Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu			
	755	760	765
tta aac aac cag ctg tcc ccg cag taa agaagcctgc gtggtcaact			2592
Leu Asn Asn Gln Leu Ser Pro Gln			
	770		
cctgtcttca ggccacacca catcttccat gggacttccc cccaacaact gagtctgaac			2652
gaatgccacg tgccctcacc cagcccggcc cccaccctgt ccagaccctt acagctgtgt			2712
ctaagctcag gaggaaggg accctcccat cattcatggg gggctgctac ctgacccttg			2772
gggcctgaga aggccttggg ggggtggggt ttgtccacag agctgctgga gcagcaccaa			2832
gagccagtct tgaccgggat gaggcccaca gacaggttgt catcagcttg tccattcaa			2892
gccaccgagc tcaccacaga cacagtggag ccgcgctctt ctccagtgac acgtggacaa			2952
atgcgggctc atcagcccc ccagagaggg tcaggccgaa cccatttct cctcctctta			3012
ggtcattttc agcaaacttg aatatctaga cctctcttcc aatgaaaccc tccagtctat			3072

tatagtcaca tagataatgg tgccacgtgt tttctgattt ggtgagctca gacttggtgc 3132
 ttccctctcc acaacccccca ccccttgttt ttcaagatac tattattata ttttcacaga 3192
 cttttgaagc acaaatttat tggcatttaa tattggacat ctgggccctt ggaagtacaa 3252
 atctaaggaa aaaccaaccc actgtgtaag tgactcatct tcctgttggt ccaattctgt 3312
 gggtttttga ttcaacgggtg ctataaccag ggtcctgggt gacagggcgc tcaactgagca 3372
 ccatgtgtca tcacagacac ttacacatac ttgaaacttg gaataaaaga aagatttatg 3432

<210> 44
 <211> 774
 <212> PRT
 <213> human

<400> 44

Met Glu Arg Pro Leu Cys Ser His Leu Cys Ser Cys Leu Ala Met Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Pro Leu Ser Leu Ala Gln Tyr Asp Ser Trp Pro His
 20 25 30

Tyr Pro Glu Tyr Phe Gln Gln Pro Ala Pro Glu Tyr His Gln Pro Gln
 35 40 45

Ala Pro Ala Asn Val Ala Lys Ile Gln Leu Arg Leu Ala Gly Gln Lys
 50 55 60

Arg Lys His Ser Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr Tyr Asp Gly Gln Trp
 65 70 75 80

Gly Thr Val Cys Asp Asp Asp Phe Ser Ile His Ala Ala His Val Val
 85 90 95

Cys Arg Glu Leu Gly Tyr Val Glu Ala Lys Ser Trp Thr Ala Ser Ser
 100 105 110

Ser Tyr Gly Lys Gly Glu Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asn Leu His Cys
 115 120 125

Thr Gly Asn Glu Ala Thr Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asn Gly Trp Gly
130 135 140

Val Thr Asp Cys Lys His Thr Glu Asp Val Gly Val Val Cys Ser Asp
145 150 155 160

Lys Arg Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Ser Leu Ile Asn Gln Ile
165 170 175

Glu Asn Leu Asn Ile Gln Val Glu Asp Ile Arg Ile Arg Ala Ile Leu
180 185 190

Ser Thr Tyr Arg Lys Arg Thr Pro Val Met Glu Gly Tyr Val Glu Val
195 200 205

Lys Glu Gly Lys Thr Trp Lys Gln Ile Cys Asp Lys His Trp Thr Ala
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Val Val Cys Gly Met Phe Gly Phe Pro Gly Glu Arg
225 230 235 240

Thr Tyr Asn Thr Lys Val Tyr Lys Met Phe Ala Ser Arg Arg Lys Gln
245 250 255

Arg Tyr Trp Pro Phe Ser Met Asp Cys Thr Gly Thr Glu Ala His Ile
260 265 270

Ser Ser Cys Lys Leu Gly Pro Gln Val Ser Leu Asp Pro Met Lys Asn
275 280 285

Val Thr Cys Glu Asn Gly Leu Pro Ala Val Val Ser Cys Val Pro Gly
290 295 300

Gln Val Phe Ser Pro Asp Gly Pro Ser Arg Phe Arg Lys Ala Tyr Lys
305 310 315 320

Pro Glu Gln Pro Leu Val Arg Leu Arg Gly Gly Ala Tyr Ile Gly Glu
325 330 335

Gly Arg Val Glu Val Leu Lys Asn Gly Glu Trp Gly Thr Val Cys Asp
340 345 350

Asp Lys Trp Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Cys Arg Glu Leu Gly
355 360 365

Phe Gly Ser Ala Lys Glu Ala Val Thr Gly Ser Arg Leu Gly Gln Gly
370 375 380

Ile Gly Pro Ile His Leu Asn Glu Ile Gln Cys Thr Gly Asn Glu Lys
385 390 395 400

Ser Ile Ile Asp Cys Lys Phe Asn Ala Glu Ser Gln Gly Cys Asn His
405 410 415

Glu Glu Asp Ala Gly Val Arg Cys Asn Thr Pro Ala Met Gly Leu Gln
420 425 430

Lys Lys Leu Arg Leu Asn Gly Gly Arg Asn Pro Tyr Glu Gly Arg Val
435 440 445

Glu Val Leu Val Glu Arg Asn Gly Ser Leu Val Trp Gly Met Val Cys
450 455 460

Gly Gln Asn Trp Gly Ile Val Glu Ala Met Val Val Cys Arg Gln Leu
465 470 475 480

Gly Leu Gly Phe Ala Ser Asn Ala Phe Gln Glu Thr Trp Tyr Trp His
485 490 495

Gly Asp Val Asn Ser Asn Lys Val Val Met Ser Gly Val Lys Cys Ser
500 505 510

Gly Thr Glu Leu Ser Leu Ala His Cys Arg His Asp Gly Glu Asp Val
515 520 525

Ala Cys Pro Gln Gly Gly Val Gln Tyr Gly Ala Gly Val Ala Cys Ser
530 535 540

Glu Thr Ala Pro Asp Leu Val Leu Asn Ala Glu Met Val Gln Gln Thr
545 550 555 560

Thr Tyr Leu Glu Asp Arg Pro Met Phe Met Leu Gln Cys Ala Met Glu
565 570 575

Glu Asn Cys Leu Ser Ala Ser Ala Ala Gln Thr Asp Pro Thr Thr Gly
580 585 590

Tyr Arg Arg Leu Leu Arg Phe Ser Ser Gln Ile His Asn Asn Gly Gln
595 600 605

Ser Asp Phe Arg Pro Lys Asn Gly Arg His Ala Trp Ile Trp His Asp
610 615 620

Cys His Arg His Tyr His Ser Met Glu Val Phe Thr His Tyr Asp Leu
625 630 635 640

Leu Asn Leu Asn Gly Thr Lys Val Ala Glu Gly His Lys Ala Ser Phe
645 650 655

Cys Leu Glu Asp Thr Glu Cys Glu Gly Asp Ile Gln Lys Asn Tyr Glu
660 665 670

Cys Ala Asn Phe Gly Asp Gln Gly Ile Thr Met Gly Cys Trp Asp Met
675 680 685

Tyr Arg His Asp Ile Asp Cys Gln Trp Val Asp Ile Thr Asp Val Pro
690 695 700

Pro Gly Asp Tyr Leu Phe Gln Val Val Ile Asn Pro Asn Phe Glu Val
705 710 715 720

Ala Glu Ser Asp Tyr Ser Asn Asn Ile Met Lys Cys Arg Ser Arg Tyr
 725 730 735

Asp Gly His Arg Ile Trp Met Tyr Asn Cys His Ile Gly Gly Ser Phe
 740 745 750

Ser Glu Glu Thr Glu Lys Lys Phe Glu His Phe Ser Gly Leu Leu Asn
 755 760 765

Asn Gln Leu Ser Pro Gln
 770

<210> 45
 <211> 3543
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (373)..(3003)
 <223>

<400> 45
 ccccggaac aggaaccctg gtggacgggt cccagcaggc ttcttcggtg cccgagaggg 60
 agcgggtgcc caagggggtg gtccctgtgg caggtcccgg ggtgggggcg cggcgctccg 120
 ggaagagcct tccgcaggtc cccgccccgt cacgtgggcg ccggccccgg ccgctgcggt 180
 cggtcgctg gttggtcggg cgcttggtcc ggcagttggt cgggtgggcca gtggccccgtc 240
 gctcgcttct gggctctcat gtttgaaggt gggagggaca cgggagcggc ccgcacacct 300
 gagccgcccc gagaggagcc tcggccccgt acccagtaag aagaggagga ggccaggcag 360
 gcaaaaggag tc atg gct tct gat gct agt cat gcg ctg gaa gct gcc ctg 411
 Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu
 1 5 10
 gag caa atg gac ggg atc att gca ggc act aaa aca ggt gca gat ctt 459
 Glu Gln Met Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu
 15 20 25
 agt gat ggt act tgt gag cct gga ctg gct tcc ccg gcc tcc tac atg 507
 Ser Asp Gly Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met
 30 35 40 45

aac ccc ttc ccg gtg ctc cat ctc atc gag gac ttg agg ctg gcc ttg	555
Asn Pro Phe Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu	
50 55 60	
gag atg ctg gag ctt cct cag gag aga gca gcc ctc ctg agc cag atc	603
Glu Met Leu Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile	
65 70 75	
cct ggc cca aca gct gcc tac ata aag gaa tgg ttt gaa gag agc ttg	651
Pro Gly Pro Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu	
80 85 90	
tcc cag gta aac cac cac agt gct gct agt aat gaa acc tac cag gaa	699
Ser Gln Val Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu	
95 100 105	
cgc ttg gca cgt cta gaa ggg gat aag gag tcc ctc ata ttg cag gtg	747
Arg Leu Ala Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val	
110 115 120 125	
agt gtc ctc aca gac caa gta gaa gcc cag gga gaa aag att cga gac	795
Ser Val Leu Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp	
130 135 140	
ctg gaa gtg tgt ctg gaa gga cac cag gtg aaa ctc aat gct gct gaa	843
Leu Glu Val Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu	
145 150 155	
gag atg ctt caa cag gag ctg cta agc cgc aca tct ctt gag acc cag	891
Glu Met Leu Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln	
160 165 170	
aag ctc gat ctg atg act gaa gtg tct gag ctg aag ctc aag ctg gtt	939
Lys Leu Asp Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val	
175 180 185	
ggc atg gag aag gag cag aga gag cag gag gag aag cag aga aaa gca	987
Gly Met Glu Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala	
190 195 200 205	
gag gag tta ctg caa gag ctc agg cac ctc aaa atc aaa gtg gaa gag	1035
Glu Glu Leu Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu	
210 215 220	
ttg gaa aat gaa agg aat cag tat gaa tgg aag cta aag gcc act aag	1083
Leu Glu Asn Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys	
225 230 235	
gct gaa gtc gcc cag ctg caa gaa cag gtg gcc ctg aaa gat gca gaa	1131

Ala Glu Val Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu	
240 245 250	
att gag cgt ctg cac agc cag ctc tcc cgg aca gca gct ctc cac agt	1179
Ile Glu Arg Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser	
255 260 265	
gag agt cac aca gag aga gac caa gaa att caa cgt ctg aaa atg ggg	1227
Glu Ser His Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly	
270 275 280 285	
atg gaa act ttg ctg ctt gcc aat gaa gat aag gac cgt cgg ata gag	1275
Met Glu Thr Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu	
290 295 300	
gag ctt acg ggg ctg tta aac cag tac cgg aag gta aag gag att gtg	1323
Glu Leu Thr Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val	
305 310 315	
atg gtc act caa ggg cct tcg gag aga act ctc tca atc aat gaa gaa	1371
Met Val Thr Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu	
320 325 330	
gaa ccg gag gga ggt ttc agc aag tgg aac gct aca aat aag gac cct	1419
Glu Pro Glu Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro	
335 340 345	
gaa gaa tta ttt aaa caa gag atg cct cca aga tgt agc tct cct aca	1467
Glu Glu Leu Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr	
350 355 360 365	
gtg ggg cca cct cca ttg cca cag aaa tca ctg gaa acc agg gct cag	1515
Val Gly Pro Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln	
370 375 380	
aaa aag ctc tct tgt agt cta gaa gac ttg aga agt gaa tct gtg gat	1563
Lys Lys Leu Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp	
385 390 395	
aag tgt atg gat ggg aac cag ccc ttc ccg gtg tta gaa ccc aag gac	1611
Lys Cys Met Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp	
400 405 410	
agc cct ttc ttg gcg gag cac aaa tat ccc act tta cct ggg aag ctt	1659
Ser Pro Phe Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu	
415 420 425	
tca gga gcc acg ccc aat gga gag gct gcc aaa tct cct ccc acc atc	1707
Ser Gly Ala Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile	
430 435 440 445	

tgc cag cct gac gcc acg ggg agc agc ctg ctg agg ctg aga gac aca Cys Gln Pro Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr 450 455 460	1755
gaa agt ggc tgg gac gac act gct gtg gtc aat gac ctc tca tcc aca Glu Ser Gly Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr 465 470 475	1803
tca tcg ggc act gaa tca ggt cct cag tct cct ctg aca cca gat ggt Ser Ser Gly Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly 480 485 490	1851
aaa cgg aat ccc aaa ggc att aag aag ttc tgg gga aaa atc cga aga Lys Arg Asn Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg 495 500 505	1899
act cag tca gga aat ttc tac act gac acg ctg ggg atg gca gag ttt Thr Gln Ser Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe 510 515 520 525	1947
cga cga ggt ggg ctc cgg gca acc gca ggg cca aga ctc tct agg acc Arg Arg Gly Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr 530 535 540	1995
agg gac tcc aag gga cag aaa agt gac gcc aat gcc ccc ttt gcc cag Arg Asp Ser Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln 545 550 555	2043
tgg agc aca gag cgt gtg tgt gca tgg ctg gag gac ttt ggc ctg gct Trp Ser Thr Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala 560 565 570	2091
cag tat gtg atc ttt gcc agg cag tgg gta tct tct ggc cac acc tta Gln Tyr Val Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu 575 580 585	2139
ttg aca gcc acc cct cag gac atg gaa aag gag cta gga att aag cac Leu Thr Ala Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His 590 595 600 605	2187
cca ctc cac agg aag aag ctt gtt tta gca gtg aaa gcc atc aac acc Pro Leu His Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr 610 615 620	2235
aaa cag gag gag aag tct gca ctg cta gac cac att tgg gtg aca agg Lys Gln Glu Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg 625 630 635	2283
tgg ctt gat gat att ggc tta ccc cag tac aaa gac cag ttt cat gaa	2331

Trp	Leu	Asp	Asp	Ile	Gly	Leu	Pro	Gln	Tyr	Lys	Asp	Gln	Phe	His	Glu		
	640						645					650					
tct	aga	ggt	gac	aga	cga	atg	ctg	caa	tac	cta	act	gtg	aac	gat	tta	2379	
Ser	Arg	Val	Asp	Arg	Arg	Met	Leu	Gln	Tyr	Leu	Thr	Val	Asn	Asp	Leu		
	655					660					665						
ctc	ttc	tta	aaa	gtc	acc	agc	caa	cta	cat	cat	ctc	agc	atc	aaa	tgt	2427	
Leu	Phe	Leu	Lys	Val	Thr	Ser	Gln	Leu	His	His	Leu	Ser	Ile	Lys	Cys		
670					675				680						685		
gcc	att	cac	gtg	ctg	cat	gtc	aac	aag	ttc	aac	ccc	cac	tgc	ctg	cac	2475	
Ala	Ile	His	Val	Leu	His	Val	Asn	Lys	Phe	Asn	Pro	His	Cys	Leu	His		
				690					695					700			
cgg	cgg	cca	gct	gat	gag	agt	aac	ctt	tct	cct	tca	gaa	ggt	gta	cag	2523	
Arg	Arg	Pro	Ala	Asp	Glu	Ser	Asn	Leu	Ser	Pro	Ser	Glu	Val	Val	Gln		
			705					710					715				
tgg	tcc	aac	cac	agg	gtg	atg	gag	tgg	tta	cga	tct	gtg	gac	ctg	gca	2571	
Trp	Ser	Asn	His	Arg	Val	Met	Glu	Trp	Leu	Arg	Ser	Val	Asp	Leu	Ala		
	720						725					730					
gag	tat	gca	ccc	aat	ctt	cga	ggg	agt	gga	gtc	cat	gga	ggc	ctc	att	2619	
Glu	Tyr	Ala	Pro	Asn	Leu	Arg	Gly	Ser	Gly	Val	His	Gly	Gly	Leu	Ile		
	735					740					745						
atc	ctg	gag	cca	cgc	ttc	act	ggg	gac	acc	ctg	gct	atg	ctt	ctc	aac	2667	
Ile	Leu	Glu	Pro	Arg	Phe	Thr	Gly	Asp	Thr	Leu	Ala	Met	Leu	Leu	Asn		
750					755					760					765		
atc	ccc	cca	caa	aag	acg	ctc	ctc	agg	cgc	cac	ctg	acc	acc	aag	ttc	2715	
Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	Leu	Leu	Arg	Arg	His	Leu	Thr	Thr	Lys	Phe		
				770					775					780			
aat	gcc	ttg	att	ggt	ccg	gag	gct	gaa	cag	gag	aag	cga	gag	aaa	atg	2763	
Asn	Ala	Leu	Ile	Gly	Pro	Glu	Ala	Glu	Gln	Glu	Lys	Arg	Glu	Lys	Met		
			785					790					795				
gcc	tca	cca	gct	tac	aca	cca	ctg	acc	acc	aca	gcc	aaa	gtc	cgg	cca	2811	
Ala	Ser	Pro	Ala	Tyr	Thr	Pro	Leu	Thr	Thr	Thr	Ala	Lys	Val	Arg	Pro		
		800					805					810					
agg	aaa	cta	gga	ttt	tca	cac	ttc	gga	aac	ata	aga	aaa	aag	aag	ttc	2859	
Arg	Lys	Leu	Gly	Phe	Ser	His	Phe	Gly	Asn	Ile	Arg	Lys	Lys	Lys	Phe		
	815					820					825						
gat	gaa	tcg	acg	gac	tac	att	tgc	cca	atg	gag	ccc	agt	gac	ggt	gtc	2907	
Asp	Glu	Ser	Thr	Asp	Tyr	Ile	Cys	Pro	Met	Glu	Pro	Ser	Asp	Gly	Val		
830					835					840					845		

agt gat agt cac agg gtc tac agt ggc tac cgg ggc ctc agc ccc ctt 2955
 Ser Asp Ser His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu
 850 855 860

gat gcc cct gaa ctg gat ggg ctg gac cag gtg gga cag att agc tga 3003
 Asp Ala Pro Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
 865 870 875

tgcccttgct accctgccctc tgtgcaccct gagagctcac agtaacactg tgtgtgtcac 3063

catataactg cacctcaccc ccgcacgtgt gcatgactcg cagagaatat tccagcaatt 3123

gtgtaccctt gggccagtct ctttgaacct tgagggtggc caggatctgg agctgcatct 3183

ctaaggggcc aggcctttggg gaccattgcc aaaggtggac tcaggaggaa agacacttaa 3243

agacactttt acatgtctag taattcttga tgttcatctt cagcaccagt ggaaacacat 3303

gaacttcgat gcagggtccag agaccatgga cactcccacg aggctcagct ctcaggcacc 3363

ccctacactt cagttgaggg aaaagctcaa gtgccttagg cccgtggacc acagtcttgg 3423

ctgagatcaa agggatgagc aacagggact tctgccacag tgacaatgga attgtgttgt 3483

gccttacttc agaggtggtc tcttctttct tgtaataaaa gcaatatitga tgcggaaagc 3543

<210> 46
 <211> 876
 <212> PRT
 <213> human

<400> 46

Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met
 1 5 10 15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu Ser Asp Gly
 20 25 30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met Asn Pro Phe
 35 40 45

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu
 50 55 60

Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile Pro Gly Pro
65 70 75 80

Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu Ser Gln Val
85 90 95

Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala
100 105 110

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu
115 120 125

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val
130 135 140

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu
145 150 155 160

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp
165 170 175

Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu
180 185 190

Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu
195 200 205

Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn
210 215 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val
225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg
245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser Glu Ser His

260

265

270

Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr
275 280 285

Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr
290 295 300

Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val Met Val Thr
305 310 315 320

Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu Glu Pro Glu
325 330 335

Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro Glu Glu Leu
340 345 350

Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Val Gly Pro
355 360 365

Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln Lys Lys Leu
370 375 380

Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp Lys Cys Met
385 390 395 400

Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp Ser Pro Phe
405 410 415

Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala
420 425 430

Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile Cys Gln Pro
435 440 445

Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr Glu Ser Gly
450 455 460

Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr Ser Ser Gly
465 470 475 480

Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly Lys Arg Asn
485 490 495

Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser
500 505 510

Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly
515 520 525

Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Ser
530 535 540

Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr
545 550 555 560

Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala Gln Tyr Val
565 570 575

Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala
580 585 590

Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His
595 600 605

Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr Lys Gln Glu
610 615 620

Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp
625 630 635 640

Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val
645 650 655

Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu

660

665

670

Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His
675 680 685

Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His Arg Arg Pro
690 695 700

Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn
705 710 715 720

His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala
725 730 735

Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu
740 745 750

Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro
755 760 765

Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu
770 775 780

Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met Ala Ser Pro
785 790 795 800

Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu
805 810 815

Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Lys Phe Asp Glu Ser
820 825 830

Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val Ser Asp Ser
835 840 845

His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Ala Pro
850 855 860

Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
865 870 875

<210> 47
<211> 2819
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (77)..(1180)
<223>

<400> 47
ctggggcccgag ctcccccgag aggtgggtcgg atcctctggg ctgctcgggc gatgcctgtg 60
ccactgacgt ccaggc atg agg tgg ttc ctg ccc tgg acg ctg gca gca gtg 112
Met Arg Trp Phe Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val
1 5 10
aca gca gca gcc gcc agc acc gtc ctg gcc acg gcc ctc tct cca gcc 160
Thr Ala Ala Ala Ala Ser Thr Val Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Ala
15 20 25
cct acg acc atg gac ttt acc cca gct cca ctg gag gac acc tcc tca 208
Pro Thr Thr Met Asp Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Asp Thr Ser Ser
30 35 40
cgc ccc caa ttc tgc aag tgg cca tgt gag tgc ccg cca tcc cca ccc 256
Arg Pro Gln Phe Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro
45 50 55 60
cgc tgc ccg ctg ggg gtc agc ctc atc aca gat ggc tgt gag tgc tgt 304
Arg Cys Pro Leu Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys
65 70 75
aag atg tgc gct cag cag ctt ggg gac aac tgc acg gag gct gcc atc 352
Lys Met Cys Ala Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile
80 85 90
tgt gac ccc cac cgg ggc ctc tac tgt gac tac agc ggg gac cgc ccg 400
Cys Asp Pro His Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro
95 100 105
agg tac gca ata gga gtg tgt gca cag gtg gtc ggt gtg ggc tgc gtc 448
Arg Tyr Ala Ile Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val
110 115 120

ctg gat ggg gtg cgc tac aac aac ggc cag tcc ttc cag cct aac tgc	496
Leu Asp Gly Val Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys	
125 130 135 140	
aag tac aac tgc acg tgc atc gac ggc gcg gtg ggc tgc aca cca ctg	544
Lys Tyr Asn Cys Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu	
145 150 155	
tgc ctc cga gtg cgc ccc ccg cgt ctc tgg tgc ccc cac ccg cgg cgc	592
Cys Leu Arg Val Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg	
160 165 170	
gtg agc ata cct ggc cac tgc tgt gag cag tgg gta tgt gag gac gac	640
Val Ser Ile Pro Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp	
175 180 185	
gcc aag agg cca cgc aag acc gca ccc cgt gac aca gga gcc ttc gat	688
Ala Lys Arg Pro Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp	
190 195 200	
gct gtg ggt gag gtg gag gca tgg cac agg aac tgc ata gcc tac aca	736
Ala Val Gly Glu Val Glu Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr	
205 210 215 220	
agc ccc tgg agc cct tgc tcc acc agc tgc ggc ctg ggg gtc tcc act	784
Ser Pro Trp Ser Pro Cys Ser Thr Ser Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr	
225 230 235	
cgg atc tcc aat gtt aac gcc cag tgc tgg cct gag caa gag agc cgc	832
Arg Ile Ser Asn Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg	
240 245 250	
ctc tgc aac ttg cgg cca tgc gat gtg gac atc cat aca ctc att aag	880
Leu Cys Asn Leu Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys	
255 260 265	
gca ggg aag aag tgt ctg gct gtg tac cag cca gag gca tcc atg aac	928
Ala Gly Lys Lys Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn	
270 275 280	
ttc aca ctt gcg ggc tgc atc agc aca cgc tcc tat caa ccc aag tac	976
Phe Thr Leu Ala Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr	
285 290 295 300	
tgt gga gtt tgc atg gac aat agg tgc tgc atc ccc tac aag tct aag	1024
Cys Gly Val Cys Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys	
305 310 315	
act atc gac gtg tcc ttc cag tgt cct gat ggg ctt ggc ttc tcc cgc	1072
Thr Ile Asp Val Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg	

320	325	330	
cag gtc cta tgg att aat gcc tgc ttc tgt aac ctg agc tgt agg aat			1120
Gln Val Leu Trp Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn			
335	340	345	
ccc aat gac atc ttt gct gac ttg gaa tcc tac cct gac ttc tca gaa			1168
Pro Asn Asp Ile Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu			
350	355	360	
att gcc aac tag gcaggcacia atcttgggtc ttggggacta acccaatgcc			1220
Ile Ala Asn			
365			
tgtgaagcag tcagccctta tggccaataa cttttcacca atgagcctta gttaccctga			1280
tctggaccct tggcctccat ttctgtctct aaccattcaa atgacgcctg atggtgctgc			1340
tcaggcccat gctatgagtt ttctccttga tatcattcag catctactct aaagaaaaat			1400
gcctgtctct agctgttctg gactacaccc aagcctgac cagcctttcc aagtcactag			1460
aagtcctgct ggatcttgcc taaatcccaa gaaatggaat caggtagact tttaatatca			1520
ctaatttctt ctttagatgc caaaccacia gactctttgg gtccattcag atgaatagat			1580
ggaatttgga acaatagaat aatctattat ttggagcctg ccaagaggta ctgtaatggg			1640
taattctgac gtcagcgcac caaaactatc ctgattccaa atatgtatgc acctcaaggt			1700
catcaaacat ttgccaagtg agttgaatag ttgcttaatt ttgattttta atggaaagtt			1760
gtatccatta acctgggcat tgttgagggt aagtttctct tcaccctac actgtgaagg			1820
gtacagatta ggtttgtccc agtcagaaat aaaatttgat aaacattcct gttgatggga			1880
aaagcccca gttaatactc cagagacagg gaaaggtcag ccgttttcag aaggaccaat			1940
tgactctcac actgaatcag ctgctgactg gcagggcttt gggcagttgg ccaggctctt			2000
ccttgaatct tctcccttgt cctgcttggg gttcatagga atttgtaagg cctctggact			2060
ggcctgtctg gccctgaga gtggtgccct ggaacactcc tctactctta cagagccttg			2120
agagaccag ctgcagacca tgccagaccc actgaaatga ccaagacagg ttcaggtagg			2180
ggtgtgggtc aaaccaagaa gtgggtgccc ttggtagcag cctgggggtga cctctagagc			2240
tggaggctgt gggactccag gggccccctg gttcaggaca catctattgc agagactcat			2300

ttcacagcct ttcgttctgc tgaccaaag gccagttttc tggtaggaag atggaggttt 2360
 accggttggt tagaaacaga aatagactta ataaagggtt aaagctgaag aggttgaagc 2420
 taaaaggaaa aggttggtgt taatgaatat caggctatta tttattgtat taggaaaata 2480
 taatatttac tgtagaatt cttttattta gggccttttc tgtgccagac attgctctca 2540
 gtgctttgca tgtattagct cactgaatct tcacgacaat gttgagaagt tcccattatt 2600
 atttctgttc ttacaaatgt gaaacggaag ctcatagagg tgagaaaact caaccagagt 2660
 caccagttg gtgactggga aagttaggat tcagatcgaa attggactgt ctttataacc 2720
 catattttcc ccctgttttt agagcttcca aatgtgtcag aataggaaaa cattgcaata 2780
 aatggcttga ttttttaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2819

<210> 48
 <211> 367
 <212> PRT
 <213> human

<400> 48

Met Arg Trp Phe Leu Pro Trp Thr Leu Ala Ala Val Thr Ala Ala Ala
 1 5 10 15

Ala Ser Thr Val Leu Ala Thr Ala Leu Ser Pro Ala Pro Thr Thr Met
 20 25 30

Asp Phe Thr Pro Ala Pro Leu Glu Asp Thr Ser Ser Arg Pro Gln Phe
 35 40 45

Cys Lys Trp Pro Cys Glu Cys Pro Pro Ser Pro Pro Arg Cys Pro Leu
 50 55 60

Gly Val Ser Leu Ile Thr Asp Gly Cys Glu Cys Cys Lys Met Cys Ala
 65 70 75 80

Gln Gln Leu Gly Asp Asn Cys Thr Glu Ala Ala Ile Cys Asp Pro His
 85 90 95

Arg Gly Leu Tyr Cys Asp Tyr Ser Gly Asp Arg Pro Arg Tyr Ala Ile
100 105 110

Gly Val Cys Ala Gln Val Val Gly Val Gly Cys Val Leu Asp Gly Val
115 120 125

Arg Tyr Asn Asn Gly Gln Ser Phe Gln Pro Asn Cys Lys Tyr Asn Cys
130 135 140

Thr Cys Ile Asp Gly Ala Val Gly Cys Thr Pro Leu Cys Leu Arg Val
145 150 155 160

Arg Pro Pro Arg Leu Trp Cys Pro His Pro Arg Arg Val Ser Ile Pro
165 170 175

Gly His Cys Cys Glu Gln Trp Val Cys Glu Asp Asp Ala Lys Arg Pro
180 185 190

Arg Lys Thr Ala Pro Arg Asp Thr Gly Ala Phe Asp Ala Val Gly Glu
195 200 205

Val Glu Ala Trp His Arg Asn Cys Ile Ala Tyr Thr Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Pro Cys Ser Thr Ser Cys Gly Leu Gly Val Ser Thr Arg Ile Ser Asn
225 230 235 240

Val Asn Ala Gln Cys Trp Pro Glu Gln Glu Ser Arg Leu Cys Asn Leu
245 250 255

Arg Pro Cys Asp Val Asp Ile His Thr Leu Ile Lys Ala Gly Lys Lys
260 265 270

Cys Leu Ala Val Tyr Gln Pro Glu Ala Ser Met Asn Phe Thr Leu Ala
275 280 285

Gly Cys Ile Ser Thr Arg Ser Tyr Gln Pro Lys Tyr Cys Gly Val Cys
290 295 300

Met Asp Asn Arg Cys Cys Ile Pro Tyr Lys Ser Lys Thr Ile Asp Val
305 310 315 320

Ser Phe Gln Cys Pro Asp Gly Leu Gly Phe Ser Arg Gln Val Leu Trp
325 330 335

Ile Asn Ala Cys Phe Cys Asn Leu Ser Cys Arg Asn Pro Asn Asp Ile
340 345 350

Phe Ala Asp Leu Glu Ser Tyr Pro Asp Phe Ser Glu Ile Ala Asn
355 360 365

<210> 49
<211> 1768
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (356).. (868)
<223>

<400> 49
ggcacgaggc tgctgtctgc ggaggaaact gcatcgacgg acggccgccc agctacggga 60
ggacctggag tggcactggg cgcccgcagg accatccccg ggacccgcct gccctcggc 120
gccccgcccc gccgggcccgc tccccgtcgg gttccccagc cacagcctta cctacgggct 180
cctgactccg caaggcttcc agaagatgct cgaaccaccg gccggggcct cggggcagca 240
gtgagggagg cgtccagccc cccactcagc tcttctcctc ctgtgccagg ggctccccgg 300
gggatgagca tgggtggtttt ccctcggagc cccctggctc gggacgtctg agaag atg 358
Met
1

ccg gtc atg agg ctg ttc cct tgc ttc ctg cag ctc ctg gcc ggg ctg 406
Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly Leu
5 10 15

gcg ctg cct gct gtg ccc ccc cag cag tgg gcc ttg tct gct ggg aac 454
Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly Asn
20 25 30

ggc tgc tca gag gtg gaa gtg gta ccc ttc cag gaa gtg tgg ggc cgc 502
 Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly Arg
 35 40 45

agc tac tgc cgg gcg ctg gag agg ctg gtg gac gtc gtg tcc gag tac 550
 Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu Tyr
 50 55 60 65

ccc agc gag gtg gag cac atg ttc agc cca tcc tgt gtc tcc ctg ctg 598
 Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu Leu
 70 75 80

cgc tgc acc ggc tgc tgc ggc gat gag aat ctg cac tgt gtg ccg gtg 646
 Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro Val
 85 90 95

gag acg gcc aat gtc acc atg cag ctc cta aag atc cgt tct ggg gac 694
 Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly Asp
 100 105 110

cgg ccc tcc tac gtg gag ctg acg ttc tct cag cac gtt cgc tgc gaa 742
 Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys Glu
 115 120 125

tgc cgg cct ctg cgg gag aag atg aag ccg gaa agg agg aga ccc aag 790
 Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro Lys
 130 135 140 145

ggc agg ggg aag agg agg aga gag aag cag aga ccc aca gac tgc cac 838
 Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys His
 150 155 160

ctg tgc ggc gat gct gtt ccc cgg agg taa cccacccctt ggaggagaga 888
 Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg
 165 170

gaccccgcac ccggctcgtg tatttattac cgtcacactc ttcagtgact cctgctggta 948

cctgccctct atttattagc caactgtttc cctgctgaat gcctcgctcc cttcaagacg 1008

aggggcaggg aaggacagga ccctcaggaa ttcagtgctt tcaacaacgt gagagaaaga 1068

gagaagccag ccacagaccc ctgggagctt ccgctttgaa agaagcaaga cacgtggcct 1128

cgtgaggggc aagctaggcc ccagaggccc tggaggtctc caggggcctg cagaaggaaa 1188

gaagggggcc ctgctacctg ttcttgggcc tcaggctctg cacagtcaag cagcccttgc 1248

tttcggagct cctgtccaaa agtagggatg cggatcctgc tggggccgcc acggcctggc 1308

tggtagggaag gccggcagcg ggcggaggagg atccagccac ttccccctct tcttctgaag 1368
 atcagaacat tcagctctgg agaacagtgg ttgcctgggg gcttttgcca ctccttgtcc 1428
 cccgtgatct cccctcacac ttgcccattt gcttgtagtg ggacattgtt ctttccggcc 1488
 aaggtgccac caccctgccc cccctaagag acacatacag agtgggcccc gggctggaga 1548
 aagagctgcc tggatgagaa acagctcagc cagtggggat gaggtcacca ggggaggagc 1608
 ctgtgcgtcc cagctgaagg cagtggcagg ggagcaggtt cccaagggc cctggcaccc 1668
 ccacaagctg tccctgcagg gccatctgac tgccaagcca gattctcttg aataaagtat 1728
 tctagtgtgg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1768

<210> 50
 <211> 170
 <212> PRT
 <213> human

<400> 50

Met Pro Val Met Arg Leu Phe Pro Cys Phe Leu Gln Leu Leu Ala Gly
 1 5 10 15

Leu Ala Leu Pro Ala Val Pro Pro Gln Gln Trp Ala Leu Ser Ala Gly
 20 25 30

Asn Gly Ser Ser Glu Val Glu Val Val Pro Phe Gln Glu Val Trp Gly
 35 40 45

Arg Ser Tyr Cys Arg Ala Leu Glu Arg Leu Val Asp Val Val Ser Glu
 50 55 60

Tyr Pro Ser Glu Val Glu His Met Phe Ser Pro Ser Cys Val Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Arg Cys Thr Gly Cys Cys Gly Asp Glu Asn Leu His Cys Val Pro
 85 90 95

Val Glu Thr Ala Asn Val Thr Met Gln Leu Leu Lys Ile Arg Ser Gly

100

105

110

Asp Arg Pro Ser Tyr Val Glu Leu Thr Phe Ser Gln His Val Arg Cys
 115 120 125

Glu Cys Arg Pro Leu Arg Glu Lys Met Lys Pro Glu Arg Arg Arg Pro
 130 135 140

Lys Gly Arg Gly Lys Arg Arg Arg Glu Lys Gln Arg Pro Thr Asp Cys
 145 150 155 160

His Leu Cys Gly Asp Ala Val Pro Arg Arg
 165 170

<210> 51
 <211> 3874
 <212> DNA
 <213> human

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1902)
 <223>

<400> 51
 atg gct cac cta aag cga cta gta aaa tta cac att aaa aga cat tac 48
 Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr
 1 5 10 15

cat aaa aag ttc tgg aag ctt ggt gca gta att ttt ttc ttt ata ata 96
 His Lys Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Ile Ile
 20 25 30

gtt ttg gtt tta atg caa aga gaa gta agt gtt caa tat tcc aaa gag 144
 Val Leu Val Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu
 35 40 45

gaa tca agg atg gaa agg aac atg aaa aac aaa aac aag atg ttg gat 192
 Glu Ser Arg Met Glu Arg Asn Met Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp
 50 55 60

tta atg cta gaa gct gta aac aat att aag gat gcc atg cca aaa atg 240
 Leu Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met
 65 70 75 80

caa ata gga gca cct gtc agg caa aac att gat gct ggt gag aga cct Gln Ile Gly Ala Pro Val Arg Gln Asn Ile Asp Ala Gly Glu Arg Pro 85 90 95	288
tgt ttg caa gga tat tat aca gca gca gaa ttg aag cct gtc ctt gac Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Leu Asp 100 105 110	336
cgt cca cct cag gat tca aat gca cct ggt gct tct ggt aaa gca ttc Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Ala Phe 115 120 125	384
aag aca acc aat tta agt gtt gaa gag caa aag gaa aag gaa cgt ggg Lys Thr Thr Asn Leu Ser Val Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly 130 135 140	432
gaa gct aaa cac tgc ttt aat gct ttc gca agt gac agg att tct ttg Glu Ala Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu 145 150 155 160	480
cac cga gat ctt gga cca gac act cga cct cct gaa tgt att gaa caa His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln 165 170 175	528
aaa ttt aag cgc tgc cct ccc ctg ccc acc acc agt gtc ata ata gtt Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val 180 185 190	576
ttt cat aat gaa gcg tgg tcc acg ttg ctt aga act gtc cac agt gtg Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val 195 200 205	624
ctc tat tct tca cct gca ata ctg ctg aag gaa atc att ttg gtg gat Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp 210 215 220	672
gat gct agt gta gat gag tac tta cat gat aaa cta gat gaa tat gta Asp Ala Ser Val Asp Glu Tyr Leu His Asp Lys Leu Asp Glu Tyr Val 225 230 235 240	720
aaa caa ttt tct ata gta aaa ata gtc aga caa aga gaa aga aaa ggt Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Arg Glu Arg Lys Gly 245 250 255	768
ctg atc act gct cgg ttg cta gga gca aca gtc gca aca gct gaa acg Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Thr Val Ala Thr Ala Glu Thr 260 265 270	816
ctc aca ttt tta gat gct cac tgt gag tgt ttc tat ggt tgg cta gaa Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu	864

275	280	285	
cct ctg ttg gcc aga ata gct gag aac tac acg gct gtc gta agt cca			912
Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro			
290	295	300	
gat att gca tcc ata gat ctg aac acg ttt gaa ttc aac aaa cct tct			960
Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser			
305	310	315	320
cct tat gga agt aac cat aac cgt gga aat ttt gac tgg agt ctt tca			1008
Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser			
	325	330	335
ttt ggc tgg gag tcg ctt cct gat cat gag aag caa aga agg aaa gat			1056
Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp			
	340	345	350
gaa acc tac cca att aaa aca ccc act ttt gca gga gga ctt ttt tcc			1104
Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser			
	355	360	365
ata tca aaa gaa tat ttt gag tat att gga agc tat gat gaa gaa atg			1152
Ile Ser Lys Glu Tyr Phe Glu Tyr Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met			
	370	375	380
gaa atc tgg gga ggt gaa aat ata gaa atg tct ttc aga gta tgg caa			1200
Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln			
385	390	395	400
tgt ggt ggg cag ttg gag att atg cct tgc tct gtt gtt gga cat gtt			1248
Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val			
	405	410	415
ttt cgc agc aaa agc cct cat agc ttt cca aaa ggc act cag gtg att			1296
Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Ser Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile			
	420	425	430
gct aga aac caa gtt cgc ctt gca gaa gtc tgg atg gat gaa tac aag			1344
Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys			
	435	440	445
gaa ata ttt tat agg aga aat aca gat gca gca aaa att gtt aaa caa			1392
Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln			
	450	455	460
aaa gca ttt ggt gat ctt tca aaa aga ttt gaa ata aaa cac cgt ctt			1440
Lys Ala Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys His Arg Leu			
465	470	475	480

cgg tgt aaa aat ttt aca tgg tat ctg aac aac att tat cca gag gtg	1488
Arg Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Asn Ile Tyr Pro Glu Val	
485 490 495	
tat gtg cca gac ctt aat cct gtt ata tct gga tac att aaa agc gtt	1536
Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val	
500 505 510	
ggg cag cct cta tgt ctg gat gtt gga gaa aac aat caa gga ggc aaa	1584
Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys	
515 520 525	
cca tta att atg tat aca tgt cat gga ctt ggg gga aac cag tac ttt	1632
Pro Leu Ile Met Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe	
530 535 540	
gaa tac tct gct caa cat gaa att cgg cac aac atc cag aag gaa tta	1680
Glu Tyr Ser Ala Gln His Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu	
545 550 555 560	
tgt ctt cat gct gct caa ggt ctc gtt cag ctg aag gca tgt acc tac	1728
Cys Leu His Ala Ala Gln Gly Leu Val Gln Leu Lys Ala Cys Thr Tyr	
565 570 575	
aaa ggt cac aag aca gtt gtc act gga gag cag ata tgg gag atc cag	1776
Lys Gly His Lys Thr Val Val Thr Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Gln	
580 585 590	
aag gat caa ctt cta tac aat cca ttc tta aaa atg tgc ctt tca gca	1824
Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Met Cys Leu Ser Ala	
595 600 605	
aat gga gag cat cca agt tta gtg tca tgc aac cca tca gat cca ctc	1872
Asn Gly Glu His Pro Ser Leu Val Ser Cys Asn Pro Ser Asp Pro Leu	
610 615 620	
caa aaa tgg ata ctt agc caa aat gat taa gtgttcctta aaattaagtt	1922
Gln Lys Trp Ile Leu Ser Gln Asn Asp	
625 630	
gaaaaaggaa atattctttc tcataaaact gtgactaggc atacactgta gtttttgaaa	1982
attatgcaaa agcagctaaa tgtaacttat tccaagtgca tttttcttat ttatatcttt	2042
atgtagcact actacagaaa ttctgcaagt ttctgtttca aagcacaata actagtaata	2102
ccaaagacta tttcaaaatg tccagatgta ggggaagaga tgtttacagt atgatgaaaa	2162
taattttcca agtaaagtga tgtttgtgtg ttttgtacac ttagggatat atatatatag	2222

ctacattcac acactcaciaa tttaaaatat ttcccctagt tttttggggg gataggaaga 2282
aagatttggt actgtatitt tttactaca taaaaataga tcaataaatg tcagcattgg 2342
cctctgtgta caaaccaaga gcttttacag atccagaatt tattagttaa aaatgcaggt 2402
gaactttttt ttgcgtttgg tttacttgc tgtcaaagt ttccttaaac atgaaactga 2462
ataaggagaa gagtatittt aacacttaa tttcttggca aattttaaaa catttttttag 2522
tctgtaatac actccacttg aagcacttaa gtcttcctta aatgactttt cttagtaat 2582
gatactgtgt gttttcccaa agcacttita aaaaaatttt tataaattac tatctgttga 2642
aaagggtgcc ttttcctttc ttctagtatt ttttttctta ccaaattca ctaatcttga 2702
atgtttgtga tattaaattt caaatgcaga atacttgact catttaaagc taaattttgt 2762
tactgattca attataattg taatggattt ttgactttgt aatggattct tttcatcaaa 2822
aagccttatt attttttatc tatgtggaaa acacaataaa aaatcctcaa cactattgta 2882
atcatttggg taagtgccta ttcctctttt gggtaaaatc tgtaattgat aatagggtggg 2942
ggaaaatgaa ttttgtatgc tgaatttcta agcgcctatt gtttgtaaaa ccatcagata 3002
tttcttatgg cacaaaaaat gaggaatagc aaaattcctg tgttcaatat ttagaaaatt 3062
ttgtattaat ttctgataaa gttccttaag catctgatag aatgatgttt taaaaaaatt 3122
tgacgcttgc ttaggagatt taccactttt tttttttgtt tttcgtcatt ttatatattag 3182
atctcctgta ttcttgttcc cgaagtaaaa tacgatcggg ttcataattt aaatctggca 3242
gagcctcagc tgtacgaaaa agagcatata ctggttattg accctatctt ctcatgttt 3302
gtttgtaagt ttgaatttgt attaaaaagc ctgcattctg agctggacat ggtggctcag 3362
cttctaatac cagcactttg gtaggcaaag gtgggaggat catttgagct caggagtcc 3422
agaccagcct gggcaacata gcaaatctc atctctacaa aaagtaaaaa ttaaaaaatg 3482
aaattaaaaa taaaattacc taggtgtggg ggcacgcac tgtagttcca gctatacagg 3542
aagggtgaggc agaagcattg cttgagcttg ggagatcgag gctacagtga gctatgatta 3602
caccactgca cttcagtctg tgtgactgag caagactctt tcaaaaaaaaa aaaaaagcct 3662
acattctcca gttgattatt tccaactaat gtgtattatg tgcctaattt tctatcagaa 3722

gttgtattaa gcccgttttc acactgctgt taaagacata cctgagactg ggtaatttat 3782
 aaagaaaaat aggttcaatg gacccacagg tccgcgtggc tggggaagct tcacaatcat 3842
 ggcggaaggt gaaagcatgt cttacgtgga ag 3874

<210> 52
 <211> 633
 <212> PRT
 <213> human

<400> 52

Met Ala His Leu Lys Arg Leu Val Lys Leu His Ile Lys Arg His Tyr
 1 5 10 15

His Lys Lys Phe Trp Lys Leu Gly Ala Val Ile Phe Phe Phe Ile Ile
 20 25 30

Val Leu Val Leu Met Gln Arg Glu Val Ser Val Gln Tyr Ser Lys Glu
 35 40 45

Glu Ser Arg Met Glu Arg Asn Met Lys Asn Lys Asn Lys Met Leu Asp
 50 55 60

Leu Met Leu Glu Ala Val Asn Asn Ile Lys Asp Ala Met Pro Lys Met
 65 70 75 80

Gln Ile Gly Ala Pro Val Arg Gln Asn Ile Asp Ala Gly Glu Arg Pro
 85 90 95

Cys Leu Gln Gly Tyr Tyr Thr Ala Ala Glu Leu Lys Pro Val Leu Asp
 100 105 110

Arg Pro Pro Gln Asp Ser Asn Ala Pro Gly Ala Ser Gly Lys Ala Phe
 115 120 125

Lys Thr Thr Asn Leu Ser Val Glu Glu Gln Lys Glu Lys Glu Arg Gly
 130 135 140

Glu Ala Lys His Cys Phe Asn Ala Phe Ala Ser Asp Arg Ile Ser Leu
145 150 155 160

His Arg Asp Leu Gly Pro Asp Thr Arg Pro Pro Glu Cys Ile Glu Gln
165 170 175

Lys Phe Lys Arg Cys Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Val Ile Ile Val
180 185 190

Phe His Asn Glu Ala Trp Ser Thr Leu Leu Arg Thr Val His Ser Val
195 200 205

Leu Tyr Ser Ser Pro Ala Ile Leu Leu Lys Glu Ile Ile Leu Val Asp
210 215 220

Asp Ala Ser Val Asp Glu Tyr Leu His Asp Lys Leu Asp Glu Tyr Val
225 230 235 240

Lys Gln Phe Ser Ile Val Lys Ile Val Arg Gln Arg Glu Arg Lys Gly
245 250 255

Leu Ile Thr Ala Arg Leu Leu Gly Ala Thr Val Ala Thr Ala Glu Thr
260 265 270

Leu Thr Phe Leu Asp Ala His Cys Glu Cys Phe Tyr Gly Trp Leu Glu
275 280 285

Pro Leu Leu Ala Arg Ile Ala Glu Asn Tyr Thr Ala Val Val Ser Pro
290 295 300

Asp Ile Ala Ser Ile Asp Leu Asn Thr Phe Glu Phe Asn Lys Pro Ser
305 310 315 320

Pro Tyr Gly Ser Asn His Asn Arg Gly Asn Phe Asp Trp Ser Leu Ser
325 330 335

Phe Gly Trp Glu Ser Leu Pro Asp His Glu Lys Gln Arg Arg Lys Asp
340 345 350

Glu Thr Tyr Pro Ile Lys Thr Pro Thr Phe Ala Gly Gly Leu Phe Ser
355 360 365

Ile Ser Lys Glu Tyr Phe Glu Tyr Ile Gly Ser Tyr Asp Glu Glu Met
370 375 380

Glu Ile Trp Gly Gly Glu Asn Ile Glu Met Ser Phe Arg Val Trp Gln
385 390 395 400

Cys Gly Gly Gln Leu Glu Ile Met Pro Cys Ser Val Val Gly His Val
405 410 415

Phe Arg Ser Lys Ser Pro His Ser Phe Pro Lys Gly Thr Gln Val Ile
420 425 430

Ala Arg Asn Gln Val Arg Leu Ala Glu Val Trp Met Asp Glu Tyr Lys
435 440 445

Glu Ile Phe Tyr Arg Arg Asn Thr Asp Ala Ala Lys Ile Val Lys Gln
450 455 460

Lys Ala Phe Gly Asp Leu Ser Lys Arg Phe Glu Ile Lys His Arg Leu
465 470 475 480

Arg Cys Lys Asn Phe Thr Trp Tyr Leu Asn Asn Ile Tyr Pro Glu Val
485 490 495

Tyr Val Pro Asp Leu Asn Pro Val Ile Ser Gly Tyr Ile Lys Ser Val
500 505 510

Gly Gln Pro Leu Cys Leu Asp Val Gly Glu Asn Asn Gln Gly Gly Lys
515 520 525

Pro Leu Ile Met Tyr Thr Cys His Gly Leu Gly Gly Asn Gln Tyr Phe
530 535 540

Glu Tyr Ser Ala Gln His Glu Ile Arg His Asn Ile Gln Lys Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu His Ala Ala Gln Gly Leu Val Gln Leu Lys Ala Cys Thr Tyr
565 570 575

Lys Gly His Lys Thr Val Val Thr Gly Glu Gln Ile Trp Glu Ile Gln
580 585 590

Lys Asp Gln Leu Leu Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Met Cys Leu Ser Ala
595 600 605

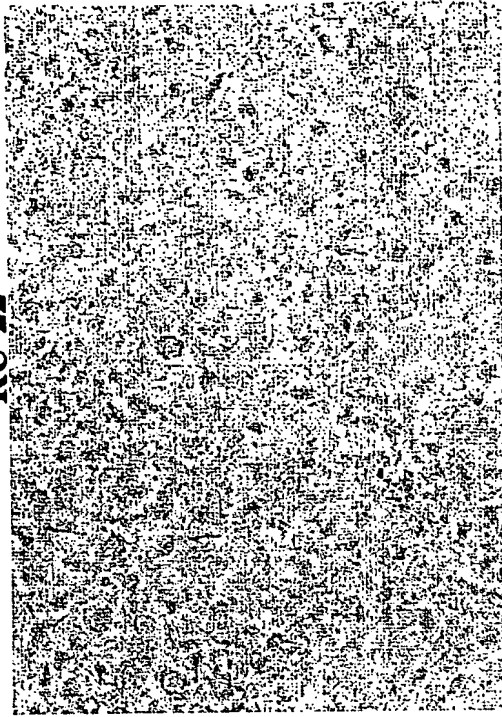
Asn Gly Glu His Pro Ser Leu Val Ser Cys Asn Pro Ser Asp Pro Leu
610 615 620

Gln Lys Trp Ile Leu Ser Gln Asn Asp
625 630

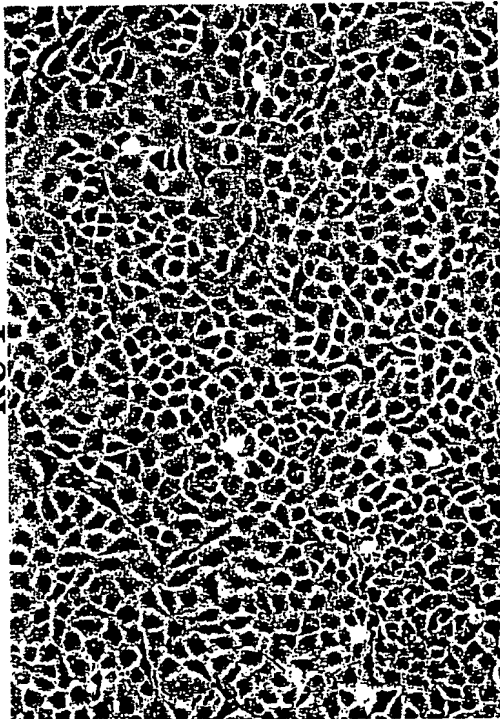
【書類名】図面
【図1】

Runx2/Cbfa1およびp53欠損マウス由来軟骨細胞株
Runx2/Cbfa1欠損マウス由来初代軟骨細胞の形態

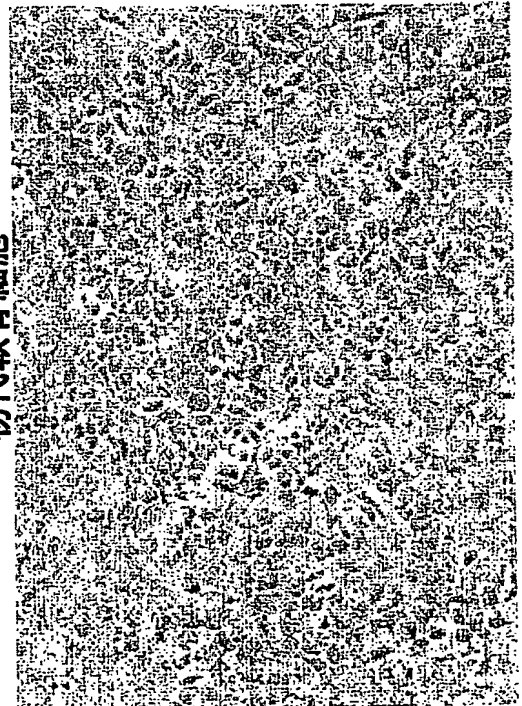
RU-22



RU-1

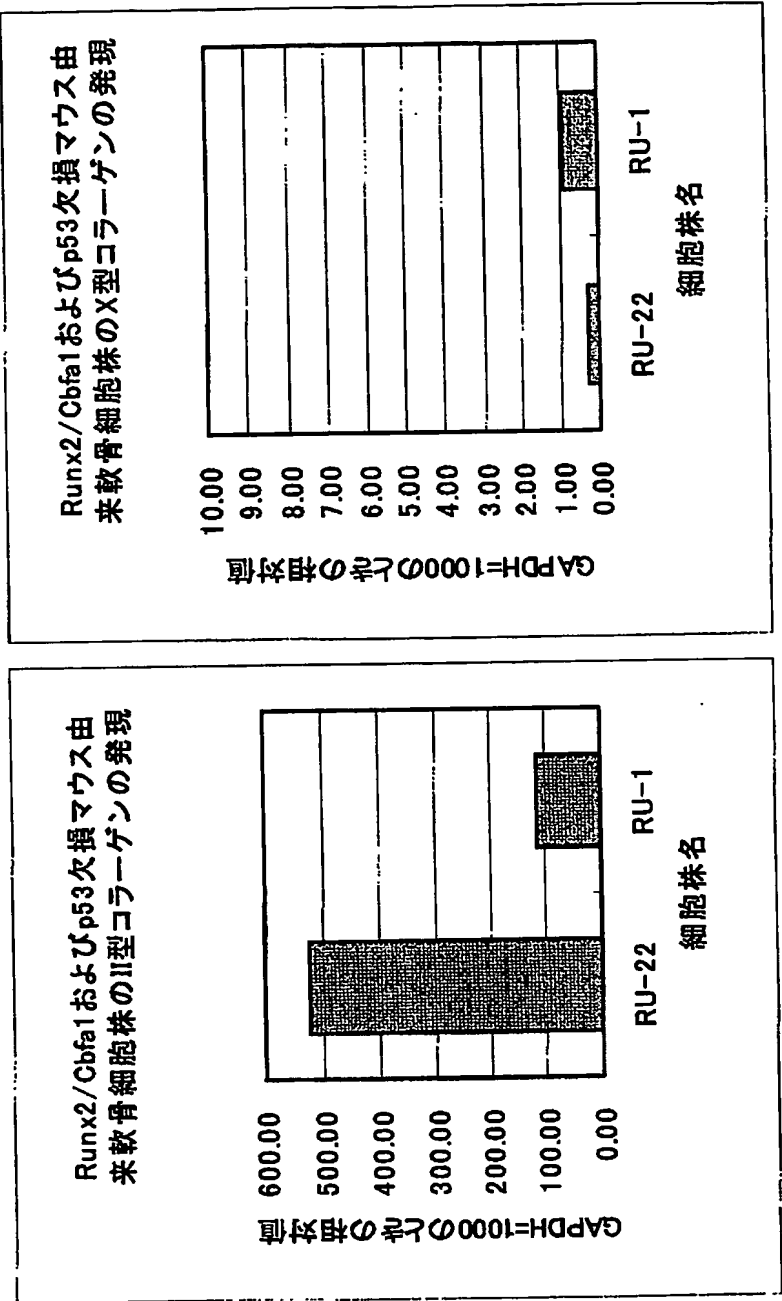


初代軟骨細胞



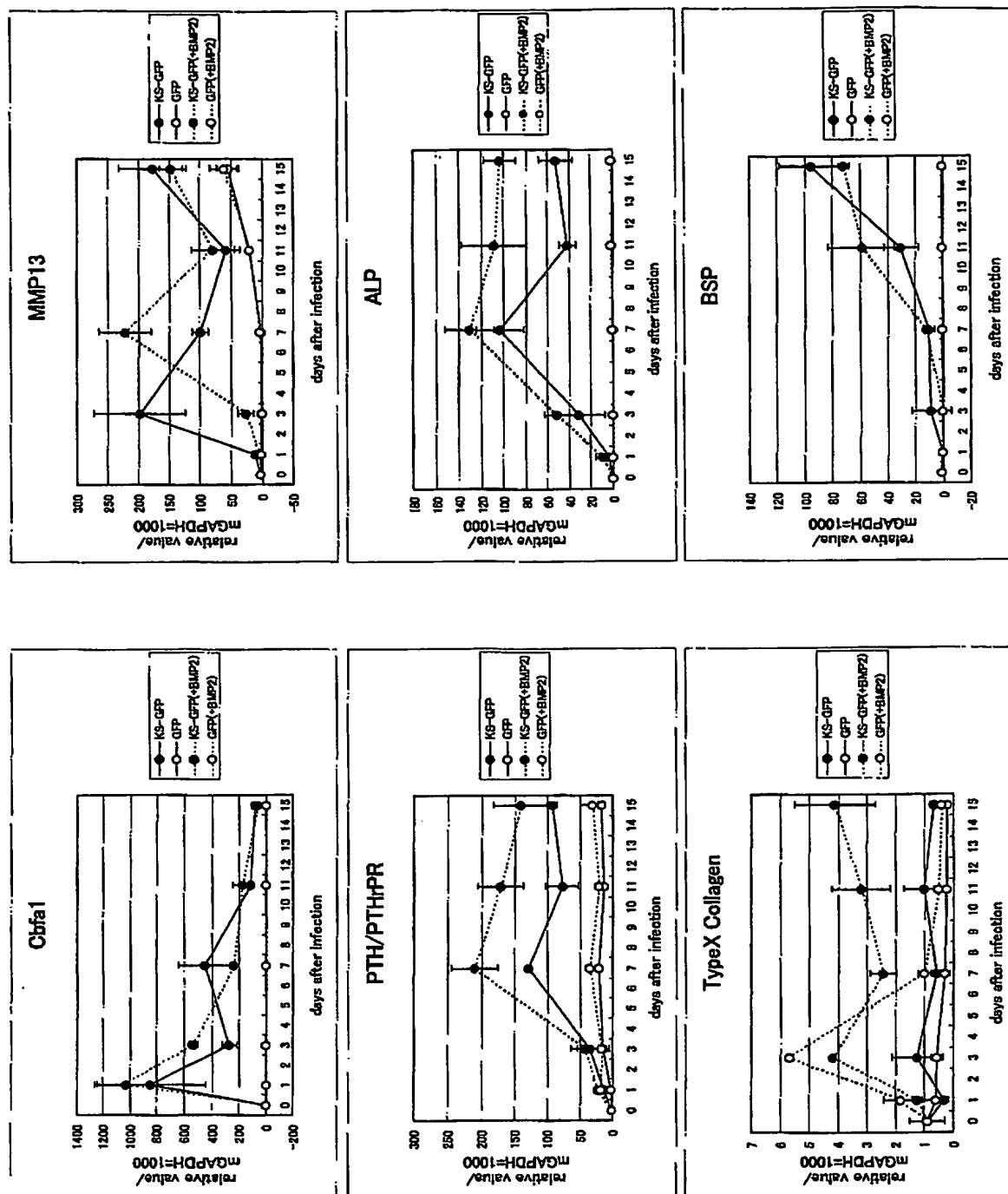
【図 2】

Runx2/Cbfa1およびp53欠損軟骨細胞株のII型コラーゲンとX型コラーゲンの発現



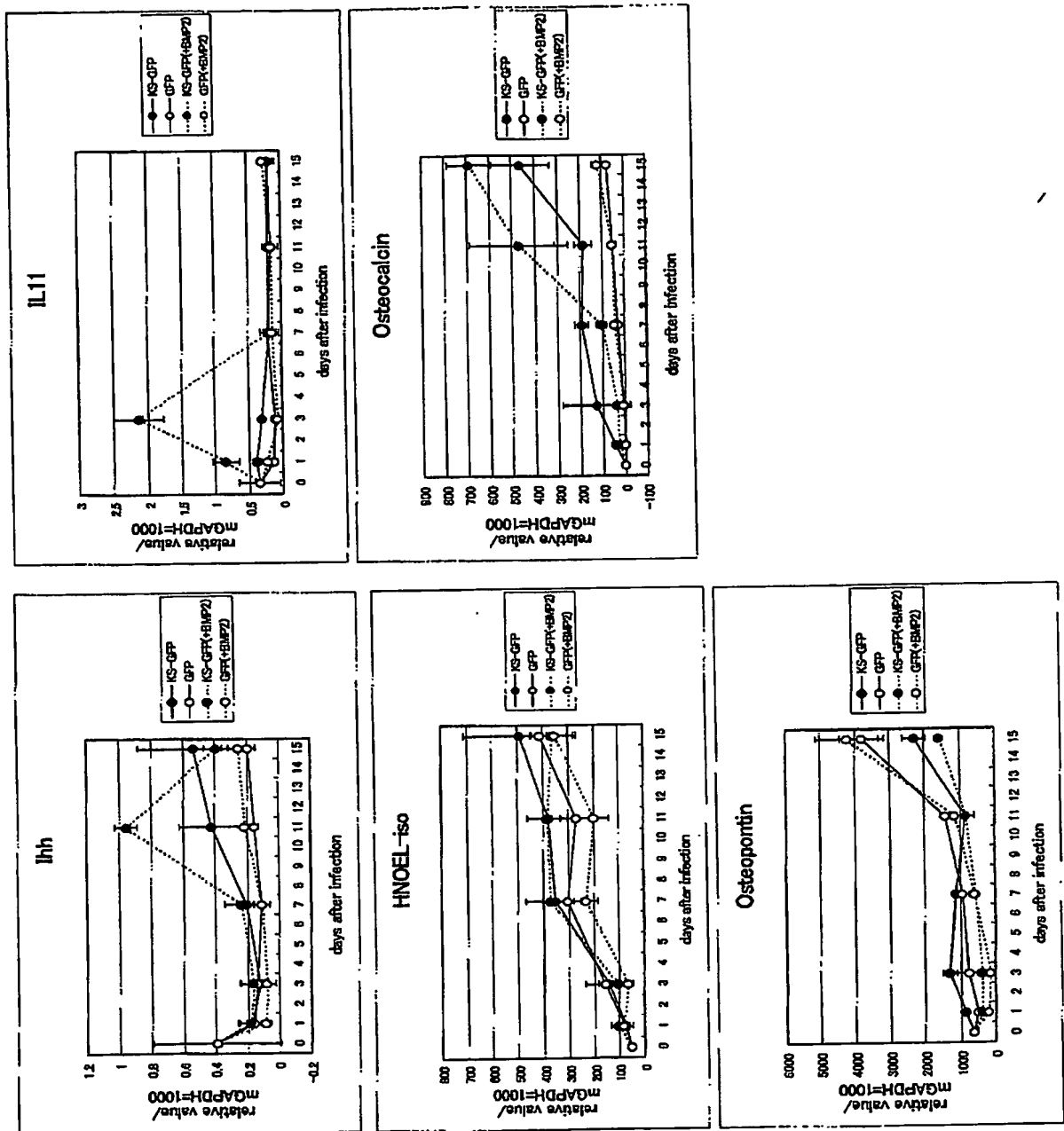
RU-1軟骨細胞株を用いたアデノウイルスによるRunx2/Cbfa1強制発現による分化誘導系1

【図3】



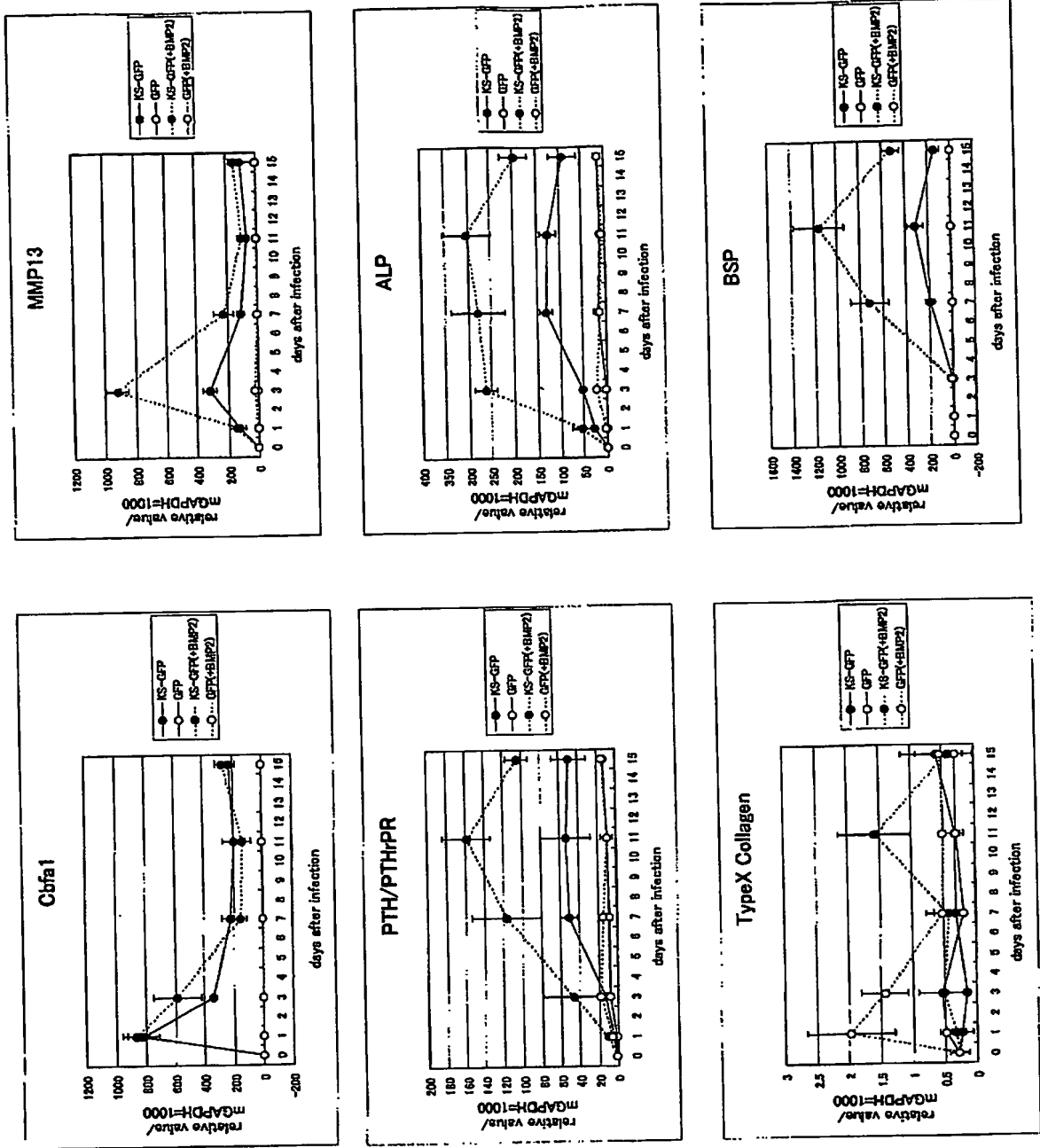
RU-1軟骨細胞株を用いたアデノウイルスによるRunx2/Cbfa1強制発現による分化誘導系2

【図4】



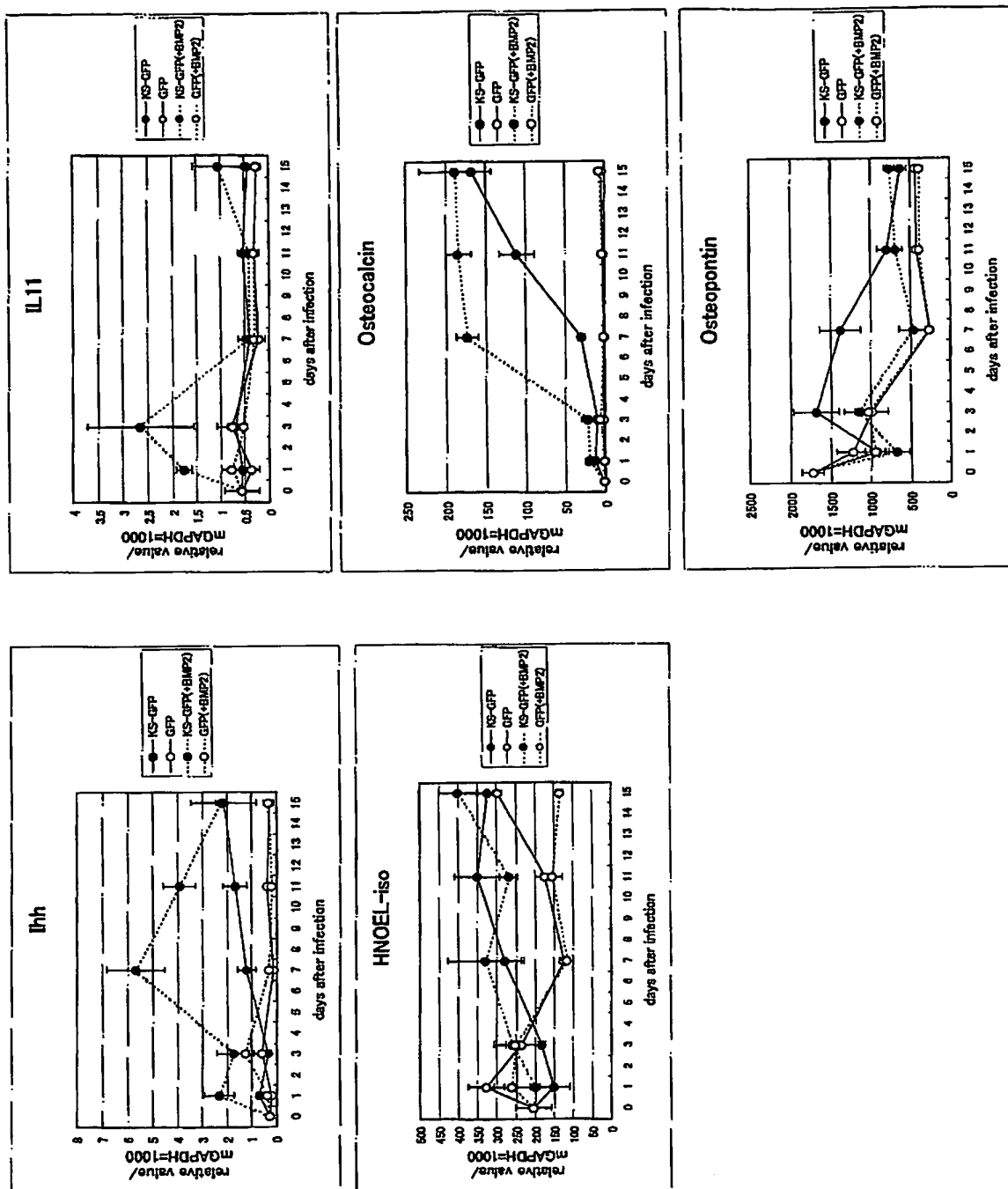
【図 5】

RU-22軟骨細胞株を用いたアデノウイルスによるRunx2/Cbfa1強制発現による分化誘導系1



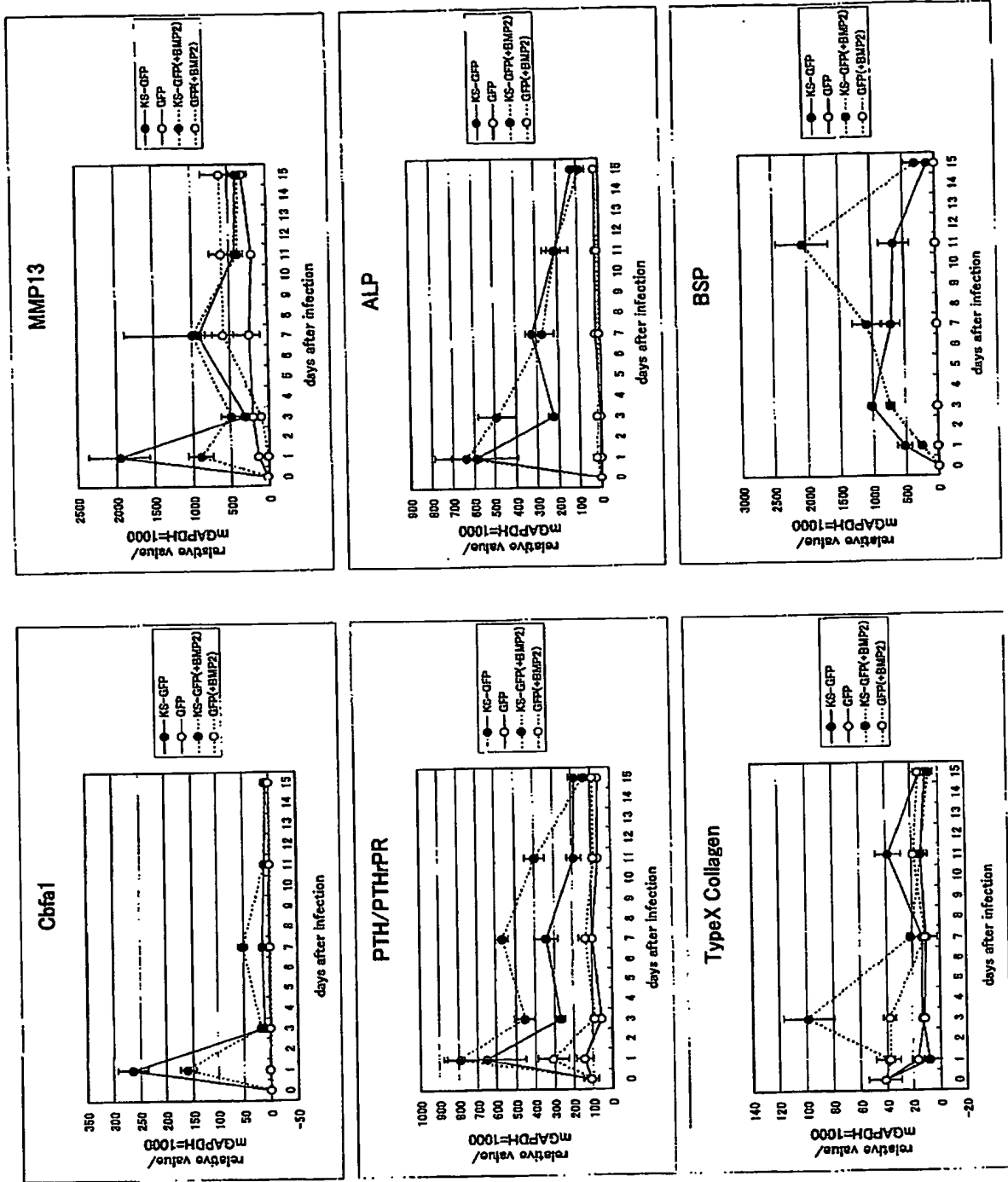
【図 6】

RU-22軟骨細胞株を用いたアデノウイルスによるRunx2/Cbfa1強制発現による分化誘導系2



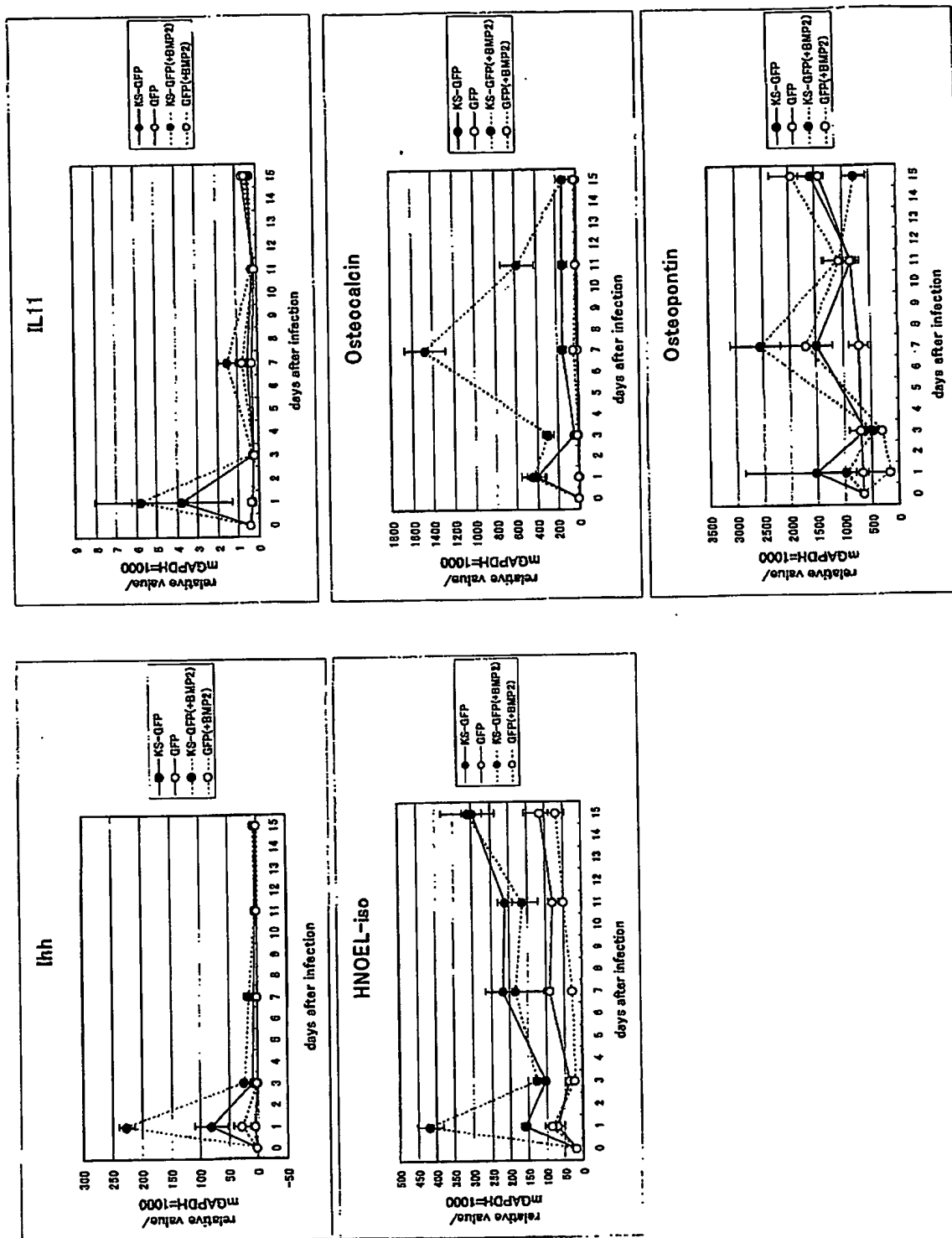
【図7】

初代軟骨細胞を用いたアデノウイルスによるRunx2/Cbfa1強制発現による分化誘導系1



【図8】

初代軟骨細胞を用いたアデノウイルスによるRunx2/Cbfa1強制発現による分化誘導系2



【図 9】

DNAチップ解析結果の一部

RU-1軟骨細胞株における誘導遺伝子

誘導倍率	遺伝子名	Accession No.
2.1	alkaline phosphatase 2, liver	AA517588
2.1	WNT1 Inducible signalling pathway protein 2 (WISP 2)	AA754979
1.8	RIKEN cDNA 2310008J16 gene (Tem8)	AA416380

RU-22軟骨細胞株における誘導遺伝子

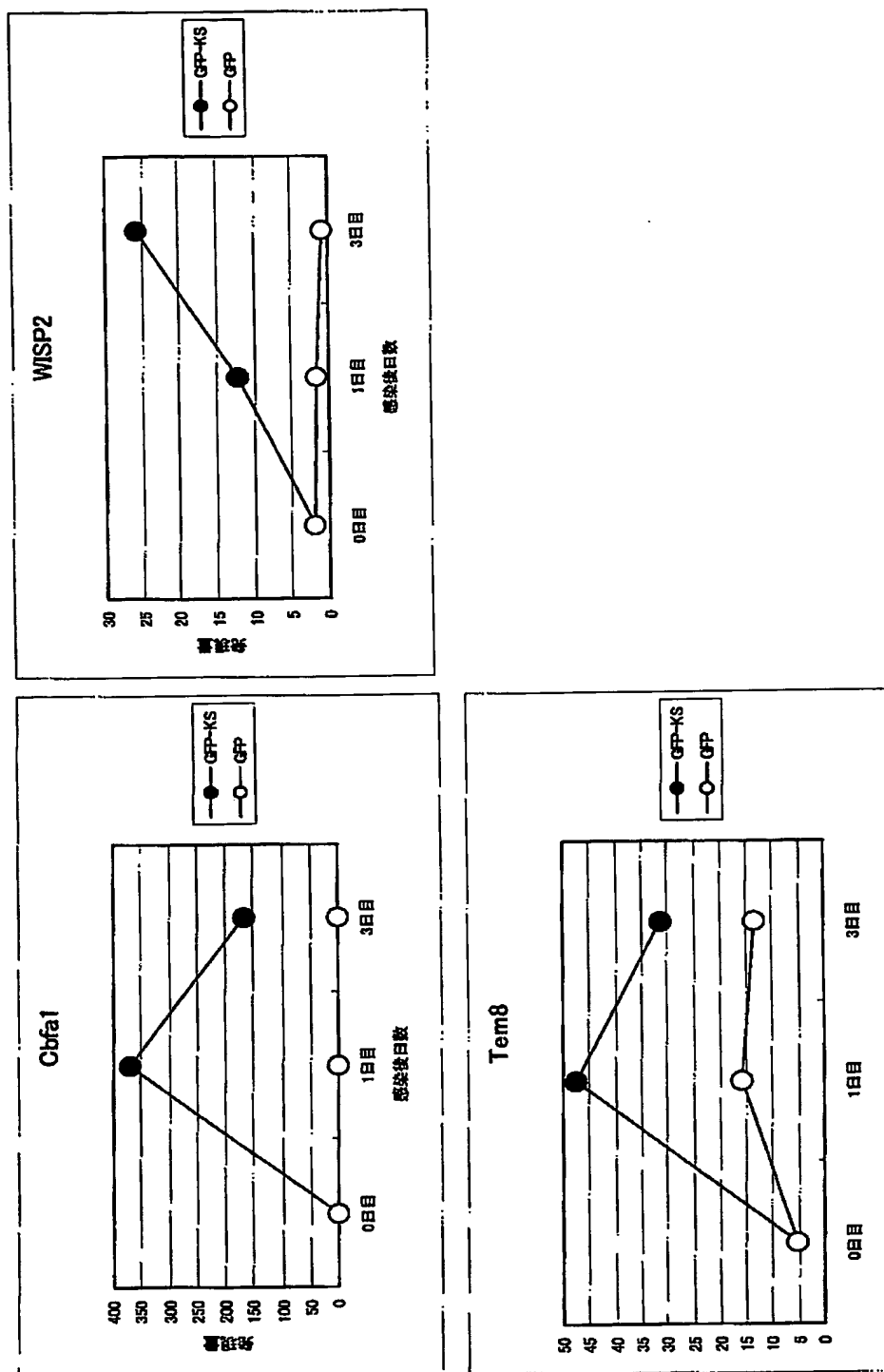
誘導倍率	遺伝子名	Accession No.
1.9	DNA segment, Chr 13, Wayne State University 123, expressed (kEST)	AA397280
1.8	MYB binding protein (P160) 1a (MYBbpl a)	AA607245
1.7	RIKEN cDNA 3230402K17 gene (Nagpl 40)	AA415905
1.7	alkaline phosphatase 2, liver	AA517588

初代軟骨細胞におけるRunx2/Cbfa1誘導遺伝子

誘導倍率	遺伝子名	Accession No.
92.12	"MUS MUSCULUS INTERLEUKIN 11 (IL11), MRNA"	NIM_008350
36.83	MMBP39 M.MUSCULUS MRNA FOR BRP39 PROTEIN	X93035
27.47	"MUS MUSCULUS PLACENTAL GROWTH FACTOR (PGF), MRNA"	NIM_008827
22.02	"MUS MUSCULUS HEMOPOIETIC CELL KINASE (HCK), MRNA"	NIM_010407
19.55	"MUS MUSCULUS ALKALINE PHOSPHATASE 2, LIVER (AKP2), MRNA"	NIM_007431
9.24	"MUS MUSCULUS INDIAN HEDGEHOG HOMOLOG, (DROSOPHILA) (HH), MRNA"	NIM_010544
7.71	"MUS MUSCULUS MATRIX METALLOPROTEINASE 13 (MMP13), MRNA"	NIM_008607
7.63	"MUS MUSCULUS LYSYL OXIDASE-LIKE PROTEIN 2 MRNA, PARTIAL CDS"	AF117951
7.01	"MUS MUSCULUS PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, F INTERACTING PROTEIN, BINDING PROTEIN 2 (PPFBP2), MRNA"	NIM_008905
6.48	"MUS MUSCULUS WNT1 INDUCIBLE SIGNALING PATHWAY PROTEIN 1 (WISP1), MRNA"	NIM_018865
5.06	"MUS MUSCULUS UDP-N-ACETYL-ALPHA-D-GALACTOSAMINEPOLYPEPTIDE N-ACETYL GALACTOSAMINYLTRANSFERASE 3 (GALNT3), MRNA"	NIM_015736

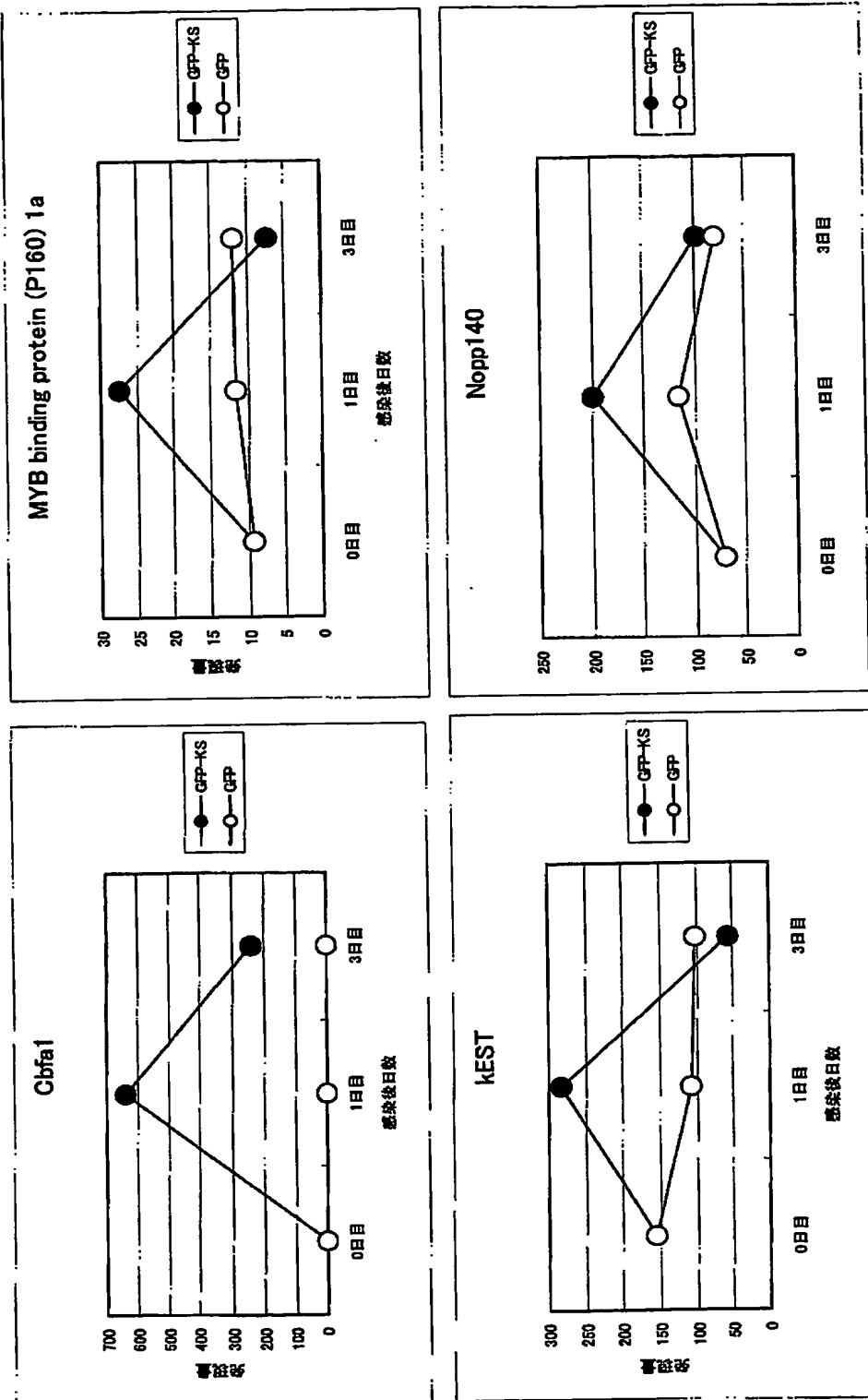
【図10】

RU-1軟骨細胞株においてRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子の
PCR増幅モニター法による誘導の確認



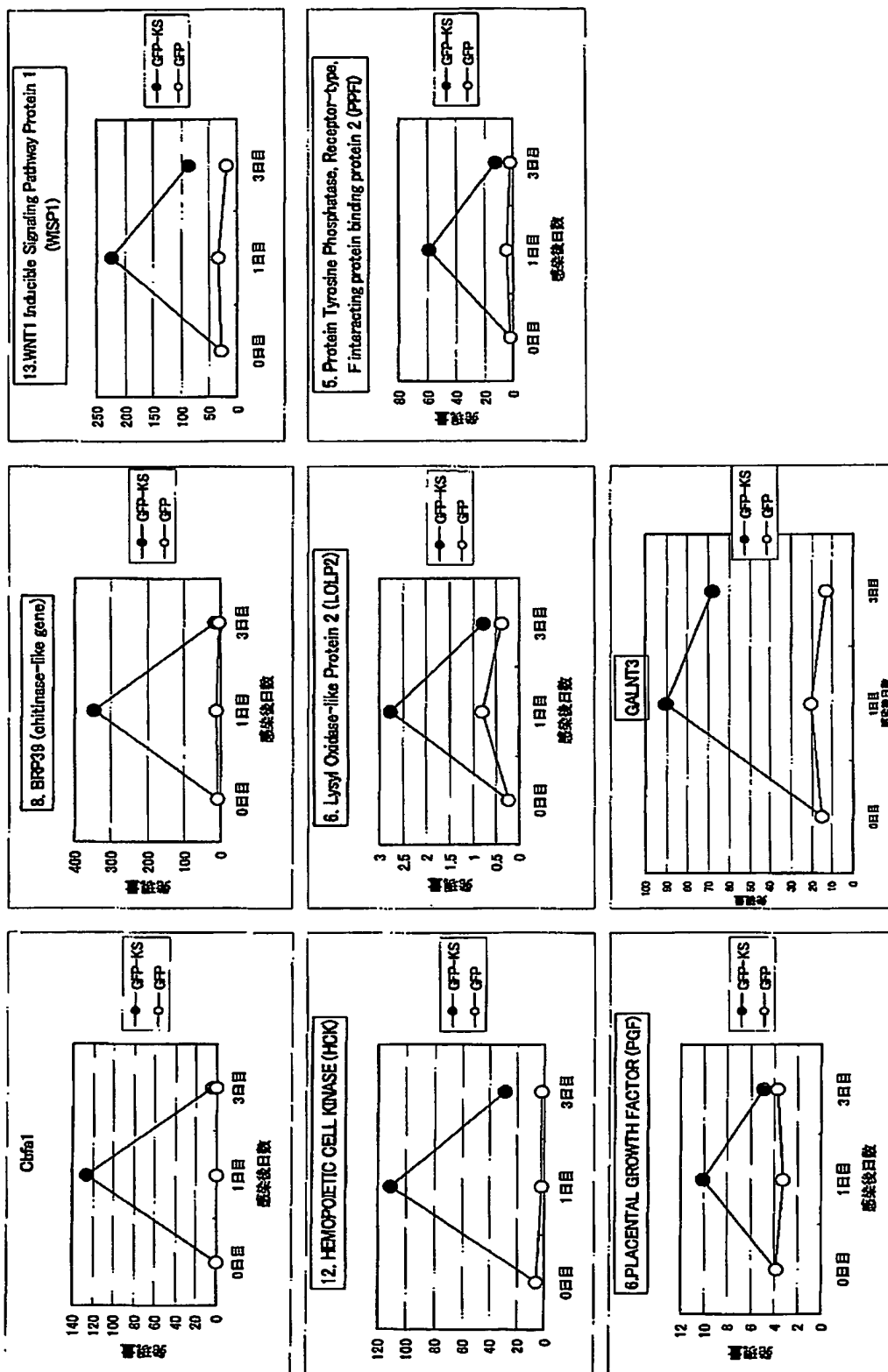
【図11】

RU-22軟骨細胞株においてRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子の増幅モニター法による誘導の確認



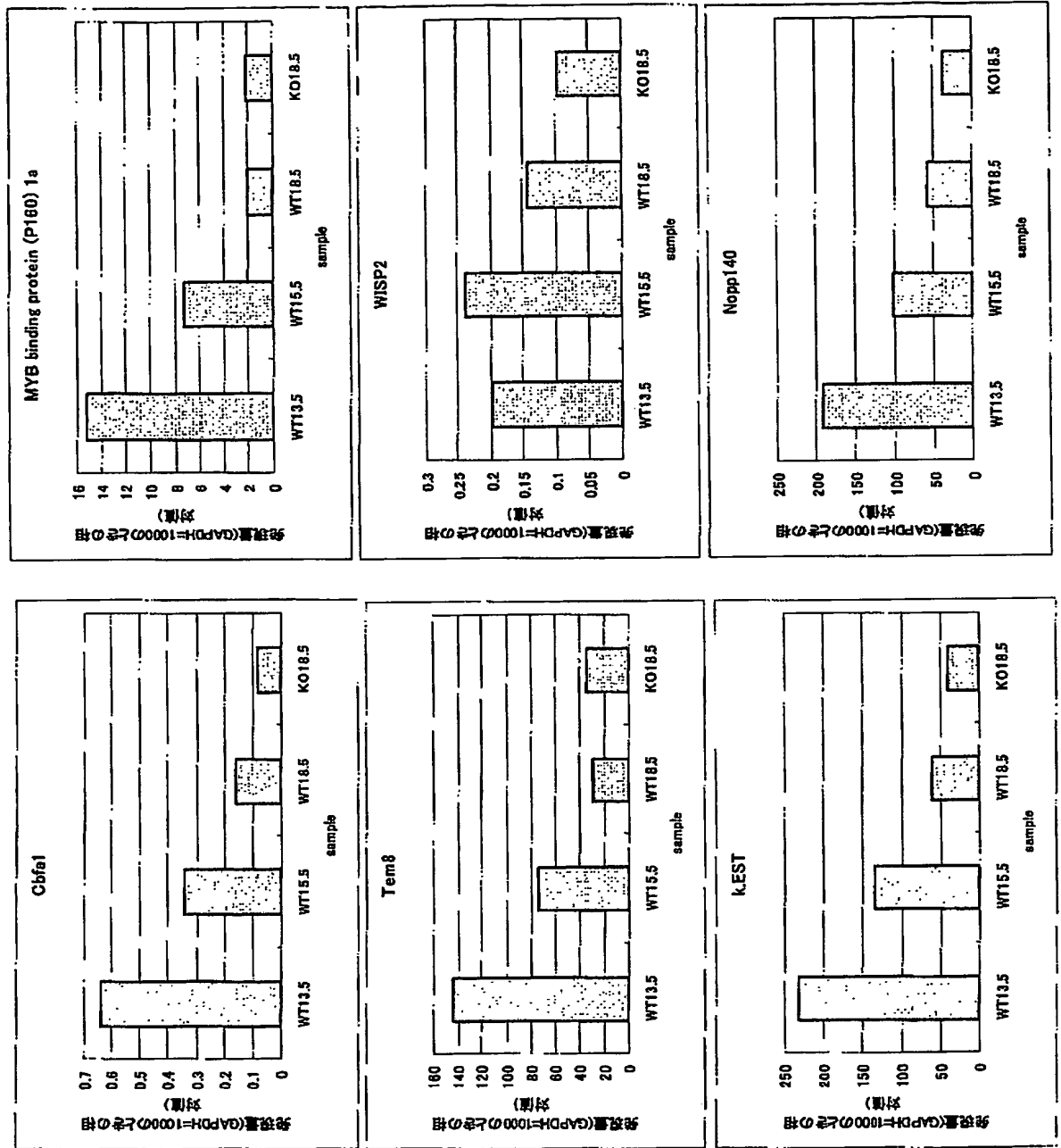
【図12】

初代軟骨細胞におけるRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子のPCR増幅モニタリング法での誘導の確認



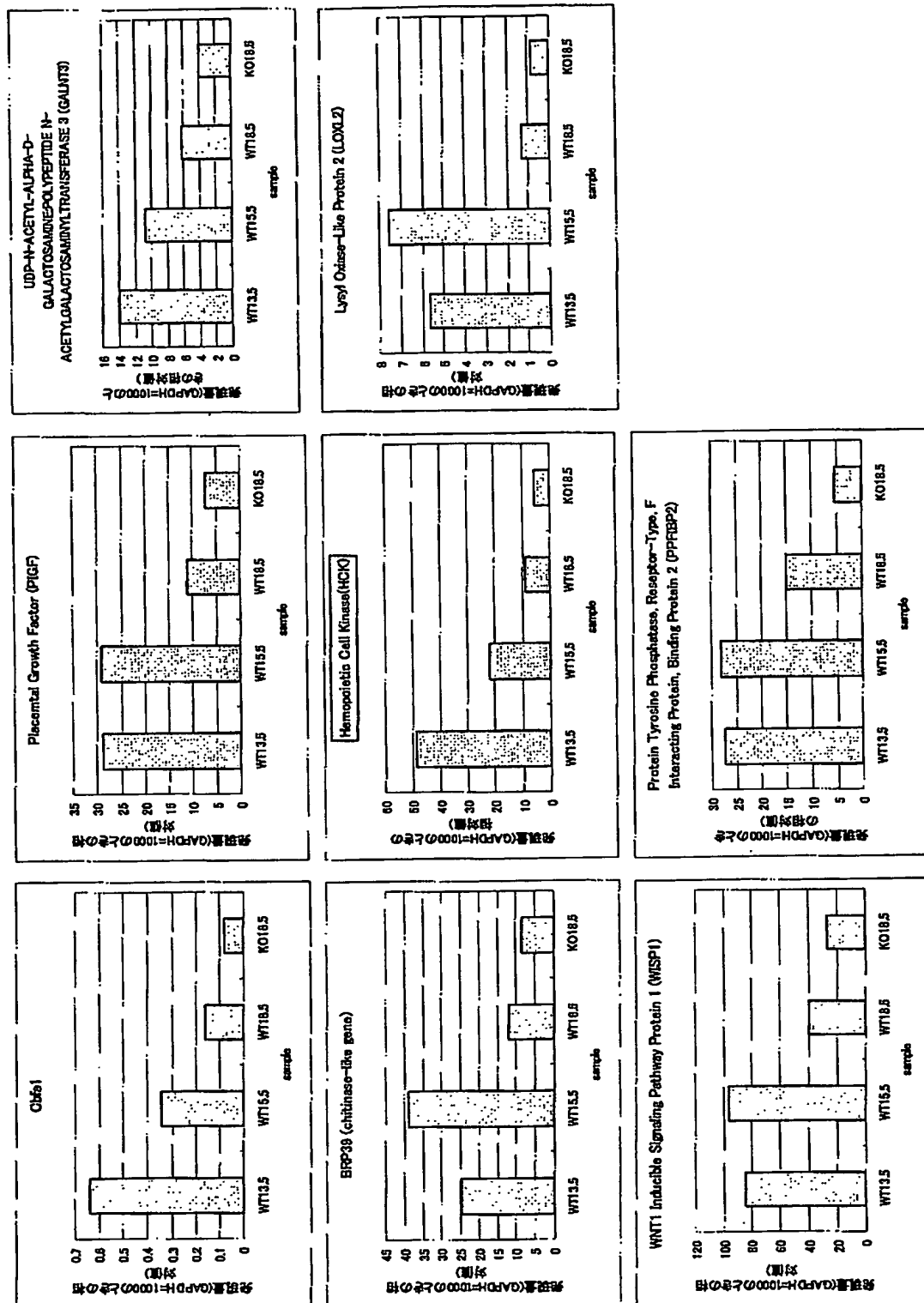
【図 13】

RU-1・RU-22軟骨細胞株においてRunx/Cbfa1により誘導される遺伝子のPCR増幅モニター法による野生型とRunx2/Cbfa1欠損マウスの胎生期骨格の発現の比較



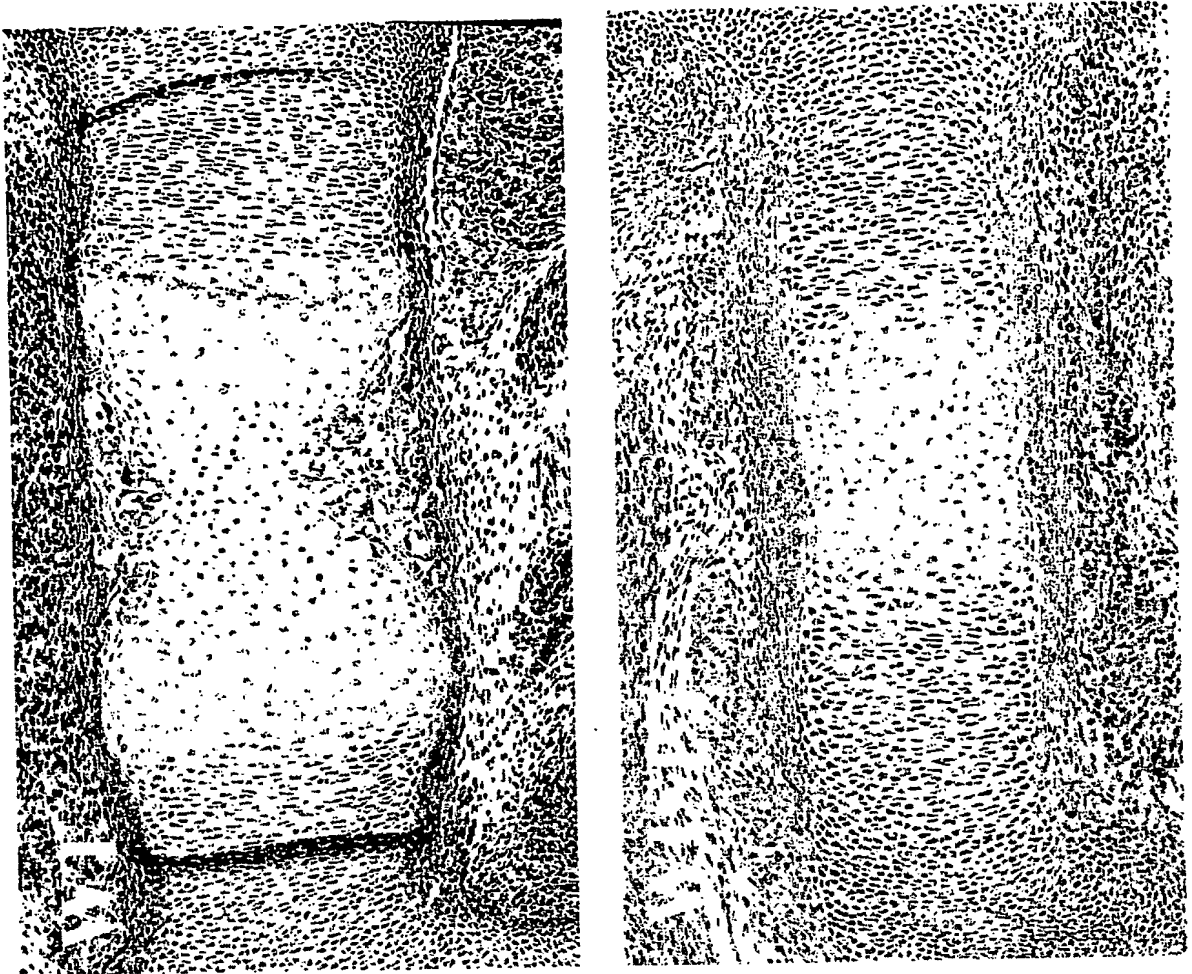
【図14】

初代軟骨細胞においてRunx2/Cbfa1により誘導される遺伝子のPCR増幅モニタ一法による野生型とCbfa1欠損マウスの胎生期骨格の発現の比較



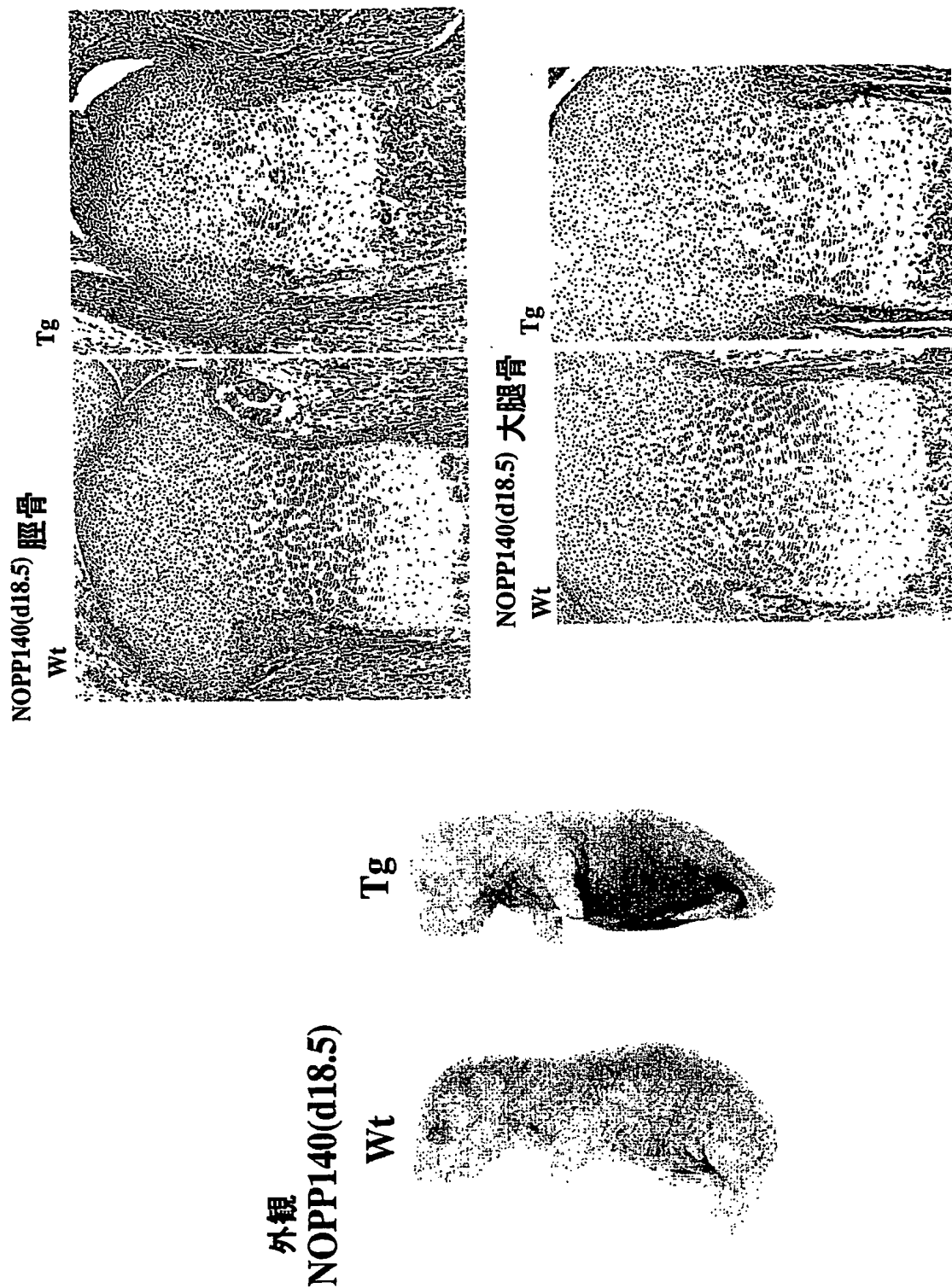
【図 15】

WISP2Tgマウスの表現型



【図 16】

Nopp140Tgマウスの表現型



【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 新規機能として軟骨分化制御作用をもつ蛋白質をコードする遺伝子を見出し、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法、および治療薬を提供すること。

【解決手段】 転写因子を欠損した細胞に該転写因子を強制発現することにより、好ましくはRunx2/Cbfa1欠損軟骨細胞にRunx2/Cbfa1を強制発現することにより、発現が誘導される遺伝子をDNAチップ法・cDNAサブトラクション法などにより取得し、軟骨分化制御遺伝子を取得する方法、および該方法を実施するのに必要なRunx2/Cbfa1欠損軟骨細胞。該方法により得られたポリヌクレオチド、該ポリヌクレオチドがコードするポリペプチド、該ポリペプチドに対する抗体、該ポリヌクレオチドを含有する組換えベクター、該組換えDNAベクターを有する形質転換体および該ポリペプチド発現細胞、該ポリヌクレオチドのトランスジェニック動物、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症のモデル動物、前記のものを利用した、骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の治療薬のスクリーニング方法、該方法で選別される治療候補化合物、さらに骨・関節疾患、好ましくは変形性関節症の医薬組成物・診断方法を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-359172

出願人履歴情報

識別番号 [503369495]

1. 変更年月日	2003年10月 8日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区内幸町二丁目1番1号
氏 名	帝人ファーマ株式会社



特願 2003-359172

出願人履歴情報

識別番号 [503383642]

1. 変更年月日 2003年10月20日
[変更理由] 新規登録
住 所 兵庫県明石市松の内1丁目1番9号
氏 名 小守 壽文
2. 変更年月日 2004年10月 6日
[変更理由] 住所変更
住 所 長崎県西彼杵郡長与町三根郷53-131-5-23
氏 名 小守 壽文

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.